

ФАРМАКОКИНЕТИКА

ХИМИО·

**Г.Я.КИВМАН
Э.А.РУДЗИТ
В.П.ЯКОВЛЕВ**

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ

ПРЕПАРАТОВ

**ИЗДАТЕЛЬСТВО
·МЕДИЦИНА·**

615. 2
К 382

Г.Я.КИВМАН
Э.А.РУДЗИТ
В.П.ЯКОВЛЕВ

**ФАРМАКОКИНЕТИКА
ХИМИО·
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТОВ**

БИБЛИОТЕКА
Инв. № 310278.
НАЦИОНАЛЬНОГО ИСТОРИКО-МЕДИЦИНСКОГО МУЗЕЯ



МОСКВА
«МЕДИЦИНА»
1982

КИВМАН Г. Я., РУДЗИТ Э. А., ЯКОВЛЕВ В. П. Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов.— М.: Медицина, 1982 (кв.) — 20 л., ил.— В пер.:

Г. Я. Кивман — доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией Филнала по разработке готовых лекарственных средств НИИ по биологическим испытаниям химических соединений; Э. А. Рудзит — доктор мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе НИИ по биологическим испытаниям химических соединений; В. П. Яковлев — доктор мед. наук, директор Филнала по разработке готовых лекарственных средств НИИ по биологическим испытаниям химических соединений.

На основе достижений фармакокинетики химиотерапевтических препаратов в монографии систематизированы и обобщены данные литературы и собственных исследований авторов, разработаны важнейшие направления в этой области. В книге рассматриваются основные фармакокинетические процессы (всасывание, метаболизм, элиминация) и анализируется роль различных факторов, влияющих на эти процессы, приводятся данные о значении дозы, способа и длительности введения лекарственных веществ, а также о зависимости циркуляции препаратов от физиологических особенностей и функционального состояния организма. Особое внимание уделено особенностям фармакокинетики препаратов в условиях патологии, особенно при вовлечении в процесс органов, отвечающих за элиминацию препаратов. Освещаются вопросы связывания препаратов сывороточными белками, проникновения в клетки организма, кинетики химиотерапевтических средств при использовании их с другими лекарственными препаратами. Приводятся данные о фармакокинетике различных химиотерапевтических препаратов в организме экспериментальных животных и человека.

Книга рассчитана на фармакологов и химиотерапевтов.

В книге 57 таблиц; библиография включает 521 название.

Рецензент: К. М. Лакин член-корреспондент АМН СССР, ректор, зав. кафедрой фармакологии лечебного факультета Московского медицинского стоматологического института им. Н. А. Семашко

ПРЕДИСЛОВИЕ

Вопросам фармакокинетики химиотерапевтических препаратов посвящены многие работы. При этом в большинстве из них речь идет об антибиотиках. Можно сказать, что исследования в области фармакокинетики антибиотиков способствовали развитию фармакокинетики как научной дисциплины.

Изучение фармакокинетики химиотерапевтических препаратов преследует две цели: возможно более полное знание их терапевтических возможностей и опасности побочного действия. В отношении химиотерапевтических препаратов эти связи (распределение — действие терапевтическое и побочное) проявляются и изучены с наибольшей полнотой.

Авторы настоящей книги на протяжении многих лет изучали закономерности циркуляции химиотерапевтических препаратов, главным образом антибиотиков, в организме лабораторных животных и человека. Написан ряд обзоров литературы, ставивших целью анализ современного состояния отдельных разделов фармакокинетики лекарственных средств, используемых для лечения инфекционных заболеваний. В предлагаемой читателю книге содержится попытка обобщения и систематизации собственных и литературных данных, имеющих отношение к указанной проблеме. Естественно, в монографии относительно небольшого объема не представляется возможным сделать это с достаточной полнотой. Задача осложняется еще и тем, что сведения, касающиеся фармакокинетических свойств химиотерапевтических препаратов, содержат много цифрового материала. Учитывая это, мы в большинстве случаев основное внимание уделили работам, опубликованным в последние годы.

Экспериментальные разработки авторов и их сотрудников включали изучение закономерностей связывания химиотерапевтических препаратов белками крови и гомогенатами внутренних органов, механизмов их почечного выделения (особенно активного транспорта в мембранах клеток эпителия почечных канальцев), возможностей использования методов математической фармакокинетики для расширения объема получаемой информации, особенностей распределения антибиотиков в организме в условиях повторного и комбинированного применения (в частности, с диуретиками), а также при различных патологических состояниях, преимущественно инфекционного и аллергического

происхождения. Самостоятельное значение имеют исследования в области общей и частной клинической фармакокинетики противобактериальных средств. Данные, полученные в результате проведенной работы, представляют, как нам кажется, определенный интерес. Объектами собственных наблюдений были естественные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, противотуберкулезные антибиотики стрептомицин и рифампицин, сульфаниламиды, ди-N-окиси хиноксалина и некоторые другие противомикробные средства.

Трудно выделить вопрос общей фармакокинетики химиотерапевтических препаратов, который мог бы считаться в настоящее время окончательно решенным. Появление каждого нового препарата пополняет не только частную фармакокинетику, но и общую. В настоящее время подробно изучается распределение в организме подавляющего большинства вновь создаваемых химиотерапевтических препаратов. Наряду с изучением новых препаратов продолжают исследования и по фармакокинетике созданных сравнительно давно. В качестве примера можно назвать работы по пенициллинам.

Одним из важных и мало изученных вопросов фармакокинетики химиотерапевтических препаратов является вопрос о проникновении их в клетки организма и внутриклеточного распределения. Очевидно, что в настоящее время мы находимся в самом начале изучения этой проблемы. Между тем не трудно предсказать, какие благоприятные перспективы могут открываться для теории и практики химиотерапии, если в ближайшие годы в этой области удастся существенно продвинуться вперед.

Определенный интерес представляют исследования относительно влияния ферментов (в первую очередь протеолитических) на фармакокинетику антибиотиков. Установлено, что в большинстве случаев под влиянием протеолитических ферментов концентрация антибиотиков в крови и органах повышается. Важно изучать механизм этого явления и проводить исследования на клеточном уровне.

Первоосновой любого фармакокинетического исследования является методика определения содержания препарата в биологическом субстрате. В отношении химиотерапевтических препаратов многое сделано, однако предстоит провести еще большую работу. В настоящей монографии мы не касаемся этого вопроса, однако считаем необходимым упомянуть о нем в предисловии. При разработке каждой новой методики необходимо ответить на вопрос, что именно определяется и как полно проводится определение: только препарата в его активной форме или же и продуктов метаболизма и части, связанной белком и др. Не вызывает сомнений, что часто встречающиеся расхождения данных исследователей, изучающих один и тот же препарат на одном и том же виде животного, в ряде случаев объясняются различиями в использованных методах.

Первый раздел настоящей книги посвящен общим вопросам фармакокинетики химиотерапевтических препаратов, второй — описанию фармакокинетики антибактериальных антибиотиков, антибактериальных синтетических препаратов, противотуберкулезных, противогрибковых, противовирусных, противопротозойных, противоопухолевых, а также комбинированных противобактериальных препаратов. В первом разделе описаны общие закономерности фармакокинетики химиотерапевтических препаратов, а также проникновение их в клетки организма, проницаемость для них тканевых барьеров, связывание химиотерапевтических препаратов сывороткой крови и тканями.

Нашей целью было обобщить данные по фармакокинетики химиотерапевтических препаратов, выделить важнейшие направления в общей фармакокинетики и подвести итог исследованиям, часть которых проведена в НИИ по биологическим испытаниям химических соединений при постоянном внимании и содействии директора института, члена-корреспондента АН СССР Л. А. Пирозяна.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Глава I

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ПРОЦЕССОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ЦИРКУЛЯЦИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Фармакокинетика — наука о движении лекарственных веществ в организме. Содержание предмета — изучение изменений концентраций препаратов в крови и органах, а также механизмов, определяющих эти изменения. Термин «фармакодинамика» употребляют для обозначения понятия фармакологии вообще, т. е. о развитии во времени физиологических сдвигов, вызванных введением лекарственного вещества; препарат выступает здесь в качестве активного действующего начала, определяющего связь и последовательность событий. С точки зрения фармакокинетики, лекарственное вещество, напротив, выступает в пассивной роли, подвергаясь изменениям, сущность которых определяется физиологическими процессами.

Всасывание (абсорбция) — процесс поступления вещества из места введения в кровь — является необходимым условием проявления системного лекарственного эффекта. Для препаратов, применяемых местно, повышенная всасываемость, напротив, нежелательна. При внутривенных инъекциях о всасывании, естественно, говорить нельзя. Скорость всасывания препарата после парентерального введения зависит от его дозы, концентрации раствора, величины поверхности, с которой осуществляется всасывание, кровоснабжения области, куда вводят препарат, способности вещества к диффузии и др. Как правило, для парентерального применения пригодны лишь вещества, хорошо растворяющиеся в воде. Однако возможно поступление препаратов в кровь из взвесей или эмульсий.

Всасывание лекарственных веществ из желудочно-кишечного тракта — процесс более сложный. Зависимость этого процесса от растворимости вещества не всегда можно с определенностью предсказать. Недостаточная абсорбция часто объясняется малой стабильностью препаратов в кислом содержимом желудка или в щелочной среде тонкого кишечника. Во многих случаях присутствие пищи в желудочно-кишечном тракте ограничивает скорость всасывания. Полнота всасывания препарата после введения его внутрь практически всегда значительно ни-

же, чем после парентерального введения, кроме того, она подвержена гораздо большим колебаниям. Тем не менее несомненные удобства перорального использования лекарственных средств заставляют изыскивать лекарственные формы, пригодные для введения внутрь. Кроме того, концентрация препаратов в крови после перорального применения, как правило, несколько ниже, чем после парентерального, но более стабильна. Инъекционные способы введения предпочтительны в случаях, когда необходимо достигнуть очень быстрого эффекта.

Кинетике содержания препарата в крови при фармакокинетических исследованиях уделяют большое внимание. Эмпирические наблюдения свидетельствуют о том, что длительность лекарственного эффекта часто коррелирует с продолжительностью циркуляции препаратов в плазме. Такая корреляция кажется даже несколько неожиданной. Ведь местом приложения действия большей части фармакологических агентов является не кровь, а рецепторы тканей. Лечебное действие химиотерапевтических препаратов также определяется (кроме случаев бактериемии) преимущественно угнетением возбудителей во вневазкулярно расположенных очагах инфекции. Тем не менее данные о закономерностях циркуляции лекарственных веществ в крови представляют большую практическую ценность.

Очевидно, сам факт обнаружения препарата в крови после того или иного способа его введения свидетельствует о возможности проявления лекарственного действия в условиях целостного организма. Во многих случаях возникновению определенного фармакологического или химиотерапевтического эффекта соответствует пороговая концентрация препарата в крови. Дальнейшее повышение концентрации сопровождается усилением действия или существенно не влияет на его выраженность. Зависимость концентрация — эффект часто оказывается очень сложной, но в каждом конкретном случае она может быть установлена и использована на практике. В некоторых случаях эффект определяется не столько концентрацией вещества, сколько скоростью изменения концентрации.

Основные фармакокинетические параметры кинетики содержания препаратов в крови — время достижения и высота максимального уровня (пик), скорость и характер снижения концентрации, длительность циркуляции в определенных или, что более важно, в терапевтических концентрациях.

Элиминация — удаление лекарственных веществ из организма. Осуществляется она за счет выведения почками, экстракренальной экскреции и процессов биотрансформации.

Почечная экскреция — распространенный вид элиминации лекарственных средств. Многие препараты выводятся преимущественно с мочой, где их концентрации значительно превышают таковые в плазме крови. Ультрафильтрация в клубочках почек является необходимым компонентом экскреции всех цир-

кулирующих в крови веществ. Этот процесс ограничивается связыванием препаратов белками плазмы и не играет существенной роли для соединений, практически полностью сорбирующихся ими. Некоторые лекарственные вещества могут подвергаться обратному всасыванию из ультрафильтрата в почечных канальцах, например сульфаниламиды, что способствует их длительной циркуляции в организме. Другие препараты (например, пенициллины) обладают способностью секретироваться в канальцах почек, что соответственно ускоряет их элиминацию. Реабсорбция и секреция в отличие от клубочковой фильтрации — активные процессы, требующие затраты энергии. Секреция в почечных канальцах не зависит от способности соединений сорбироваться белками плазмы.

Основные показатели, характеризующие почечную экскрецию препаратов, — полнота выделения, отражающая степень всасываемости и роль ренального фактора в механизмах элиминации, кинетика концентрации в моче, скорость выведения с мочой, механизм почечного очищения плазмы (процессы фильтрации, реабсорбции и секреции). Скорость почечной экскреции принято оценивать по величине почечного клиренса. Этот показатель определяется уровнем концентрации препарата в крови и в моче и выражает количество миллилитров плазмы, полностью очищающейся от вещества при прохождении через почки за 1 мин. Несмотря на явную условность показателя (ни одно вещество, за исключением, может быть, некоторых пенициллинов, полностью не удаляется из крови почками), он позволяет судить не только о скорости, но и о механизмах выведения препаратов с мочой. Последнее возможно при сравнении клиренса изучаемого вещества с клиренсом стандартного препарата, экскретирующегося за счет клубочковой фильтрации (для этой цели удобно использовать инулин). Если значение клиренса исследуемого препарата ниже, чем для стандартного, можно говорить об участии обратного всасывания в канальцах, если выше — то о канальцевой секреции. Это не совсем точно (реабсорбция и секреция могут частично или полностью перекрывать одна другую), но вполне достаточно для ориентировки.

Внепочечная экскреция играет, как правило, вспомогательную роль в элиминации лекарственных веществ из организма. Однако для некоторых препаратов, в частности антибиотиков, выведение из организма с желчью может иметь решающее значение в механизмах очищения плазмы (например, нафциллин или рифампицин). Экскретированные в просвет кишечника соединения часто способны вновь всасываться в кровь. Образующийся таким образом кишечно-печеночный кругооборот является фактором, способствующим удлинению времени циркуляции препаратов в организме. При парентеральном применении лекарственных веществ выделение с желчью определяет их содержание в фекалиях.

Другие пути экстракренальной эскреции, например выведение с молоком, слезами, слюной, потом, малосущественны для фармакокинетической характеристики препаратов. Тем не менее их изучение может представлять практический интерес в плане уточнения показаний и противопоказаний для применения лекарственных препаратов в определенных условиях. Летучие вещества элиминируют с выдыхаемым воздухом. Таким путем преимущественно удаляются из организма ингаляционные наркотики.

Биотрансформация (метаболизм) — сумма химических превращений, которые претерпевает лекарственное вещество в организме. Эти процессы принято рассматривать как частный случай явления детоксикации, ведущей к образованию продуктов, легко удаляющихся из организма почками. В большинстве случаев биотрансформация сопровождается образованием метаболитов, менее активных или полностью лишенных активности, присущей исходному соединению. Однако из этого правила имеются исключения (красный стрептоцид, хиноксидин и др.). В большинстве случаев химические превращения лекарственных препаратов осуществляются в печени, но ферменты, принимающие участие в их метаболизме, могут также находиться в крови или в других тканях.

Биотрансформация лекарственных препаратов в организме характеризуется кинетикой содержания их метаболитов в плазме крови, в моче, желчи и тканях. Отделение продуктов химических превращений от исходного вещества и их разделение между собой осуществляются с помощью хроматографических методов. Идентификация метаболитов проводится, как правило, путем сравнения со стандартными соединениями, синтезированными в качестве предполагаемых продуктов биотрансформации. Особую ценность имеют хромато-масс- и спектрометрические исследования, делающие во многих случаях такое сравнение излишним. Полезная информация может быть получена при сравнительном изучении кинетики радиоактивных меток, введенных в различные участки одной и той же молекулы. Для веществ, внепочечной эскрецией которых можно пренебречь и фармакокинетика которых удовлетворительно описывается одночастевой моделью, суммарная скорость биотрансформации может быть выражена значением внепочечного клиренса, вычисляемого как разность общего плазматического и почечного клиренсов (общий клиренс — количество миллилитров плазмы, очищаемой полностью от вещества за 1 мин при помощи всех механизмов элиминации).

Связывание белками плазмы крови принято рассматривать как физико-химический процесс адсорбции. Большинство лекарственных препаратов обладает в той или иной степени способностью к связыванию. Практическое значение этого процесса не до конца выяснено. Известно, что вещество, находящееся в

комплексе с белком, нередко лишено специфической активности. Принято считать, что связывание препятствует проникновению препаратов из крови в ткани, особенно в тех случаях, когда процесс протекает как простая диффузия. Однако имеются многочисленные экспериментальные подтверждения того, что соединения, способные сорбироваться белками в значительной степени, могут накапливаться в тканях в высоких концентрациях и оказывать выраженное терапевтическое действие.

Бесспорное значение для характеристики механизма почечной экскреции препаратов имеют показатели связывания белками плазмы: почечный клиренс всегда вычисляется с поправкой на этот процесс, поскольку в клубочках фильтруется только та часть вещества, которая находится в свободном состоянии. Этим же определяется и обратная зависимость между скоростью выведения препаратов с мочой и их способностью к связыванию в случаях, когда канальцевая секреция не принимает участия в элиминации. Все же важность такой зависимости не во всех случаях бесспорна.

Медленная экскреция почками может определяться и значительной выраженностью реабсорбции. В ряде случаев вещества с высоким сродством к белкам плазмы полнее подвергаются биотрансформации.

Процент связывания препаратов сывороточными белками (считают, что по связывающей способности они идентичны белкам плазмы) определяют методами равновесного диализа, ультрафильтрации, ультрацентрифугирования и др. [Кивман Г. Я. и др., 1971]. Следует иметь в виду, что значения этого показателя подвержены большим видовым колебаниям. Важную информацию дает изучение молекулярных механизмов связывания [Маркович М. Н. и др., 1977].

Кинетика содержания в тканях — наименее изученная из фармакокинетических характеристик. Действие лекарственных препаратов в большинстве случаев осуществляется вневазкулярно.

Малая изученность кинетики концентраций лекарственных веществ в тканях объясняется серьезными методическими трудностями их определения, а отчасти и трудоемкостью исследований такого рода. Тем не менее есть все основания полагать, что дальнейшее развитие фармакокинетики (особенно химиотерапевтических препаратов) неизбежно связано с преимущественным вниманием к вопросам распределения препаратов в органах и тканях.

В качестве основных показателей способности лекарственных препаратов проникать из крови в ткани мы предлагаем учитывать величину и время достижения максимального уровня в ткани, скорость и характер снижения содержания, длительность поддержания определенных (а также терапевтических) концентраций, величину концентрационного градиента (отношение кон-

центрации в ткани к содержанию в крови) и закономерности изменения этого показателя во времени. Во многих случаях в начальном периоде циркуляции концентрация препарата в ткани ниже, чем в сыворотке, затем выравнивается и, наконец, превышает концентрацию его в крови. В количественном выражении эти соотношения могут варьировать в больших пределах и зависят в частности от способности препаратов к диффузии.

При определении концентраций веществ в тканях необходимо вносить поправку из-за выраженного влияния биологических субстратов. Использование математических моделей распределения лекарственных веществ в организме значительно расширяет возможность интерпретировать экспериментальные данные и позволяет извлечь из них дополнительную информацию. Однако ценность этой информации не следует преувеличивать. В принципе она определяется степенью соответствия избранной модели условиям опыта.

По одночастевой модели организм представляется проточным замкнутым сосудом, содержащим гомогенную жидкость, в котором по одной трубке подается изучаемый препарат, а по другой выводится. Кинетика концентраций вещества описывается простым экспоненциальным уравнением. Модель в ряде случаев соответствует изменению сывороточных концентраций во времени, хотя далеко не так часто, как это принято думать, и, по-видимому, только при внутривенном введении относительно небольших доз препаратов.

Исходя из постулирования одночастевой модели распределения, можно вычислить такие параметры, как концентрация в «нулевое» время, константа элиминации первого порядка, период двукратного снижения концентрации в плазме крови, плазматический клиренс, объем распределения. По величине последнего показателя иногда пытаются судить о способности вещества проникать из плазмы в тканевую жидкость и внутрь клеток.

В соответствии с двухчастевой моделью (описывается двумя экспоненциальными уравнениями) организм делится на 2 отсека: кровь и ткани (последние рассматриваются суммарно); для каждого из них могут быть вычислены константы, аналогичные упомянутым выше.

В рассмотренные могут быть включены дополнительные факторы: всасывание из места введения, депонирование в какой-либо ткани, несколько путей элиминации, скорость образования различных метаболитов. Многокомпонентные модели могут быть рассчитаны только с помощью электронно-вычислительных машин. Последние все чаще используются для разработки рациональных дозировок препаратов, особенно при их длительном применении. Такие расчеты не всегда точны из-за недостаточности наших знаний о фармакокинетических свойствах веществ, учитываемых при программировании.

В целом сложные модели точнее простых, но труднее рассчитываются. Математическая фармакокинетика имеет будущее, и дальнейшие исследования в этой области актуальны.

Практическое приложение фармакокинетических исследований весьма многосторонне. Во-первых, изучение фармакокинетических свойств препаратов позволяет выяснить оптимальные пути их введения и рациональные дозировки для использования в лечебной практике. Выбор пути введения зависит от результатов изучения абсорбционных свойств при учете максимального удобства терапии для больного. Установление дозировок — более сложный процесс. Перенос на человека экспериментальных данных, полученных на животных, не может быть основан на каких-либо универсальных закономерностях: он индивидуален в каждом отдельном случае. Длительность циркуляции веществ в сыворотке крови и тканях животных не может служить надежным критерием для рекомендации терапевтических режимов в клинике. И все же, несмотря на все эти трудности, результаты фармакокинетических опытов на животных позволяют составить план соответствующих наблюдений у здоровых и больных в процессе лечения. При современном уровне знаний разработка рационального режима практического использования нового препарата не может вестись по какому-либо универсальному рецепту и требует от врача немало опыта, интуиции и такта. Однако во всех случаях невозможно обойтись без данных фармакокинетических исследований.

Во-вторых, сведения о фармакокинетических свойствах лекарственных веществ позволяют уточнить показания и противопоказания к их применению. Так, вещества, хорошо проникающие через гематоплацентарный барьер, следует с осторожностью применять при беременности. Противомикробные препараты, активно экскретирующиеся почками или накапливающиеся в печени, пригодны для лечения инфекций мочевых или желчных путей соответственно. При менингитах целесообразно назначать вещества, хорошо проникающие из крови в спинномозговую жидкость, и т. д.

В-третьих, данные фармакокинетических исследований способствуют лучшему пониманию механизма действия лекарственных препаратов (и, следовательно, делают более рациональным их клиническое использование). В частности, они позволяют уточнить место фармакологического действия, сравнить активность исходного вещества и метаболитов. Особый интерес представляет изучение связывания препаратов специфическими рецепторами.

В-четвертых, знание фармакокинетических показателей может облегчить рациональный поиск новых препаратов с желаемыми закономерностями распределения в организме, а в некоторых случаях и с более высокой или более широкой активностью, например при выявлении метаболитов, обладающих

преимуществами перед исходным веществом по специфической активности.

В-пятых, использование фармакокинетических методов на определенных стадиях отбора новых биологически активных соединений, в частности химиотерапевтических, может ускорить и облегчить поиск. Так, перспективным в ряде случаев представляется изучение кинетики бактериостатических (и особенно микостатических) титров изучаемого соединения в крови животных.

В-шестых, изучение фармакокинетической интерференции между различными соединениями может способствовать выяснению закономерностей различных физиологических и биохимических процессов, например, таких, как механизмы канальцевой секреции в почках или структурная обусловленность субстратной принадлежности к ферментной системе микросом клеток печени и др.

Таблица 1. Основные термины фармакокинетики

Термин	Условное сокращение	Единица измерения
Константа скорости всасывания	$K_{вс.}$	$ч^{-1}$; $мин^{-1}$
Максимальная концентрация лекарства в крови	$C_{макс.}$	мкг/мл; мг/л
Время достижения максимальной концентрации в крови	$T_{макс.}$	ч; мин
Концентрация лекарства в крови в «нулевое время»	C_0	мкг/мл; мг/л
Константа скорости элиминации лекарства	$K_{эл.}$	
Время двукратного снижения концентрации лекарственного средства в крови (время полувыведения его из крови)	$T_{50\%}$, $T_{1/2}$	$ч^{-1}$; $мин^{-1}$
Плазматический клиренс (общий клиренс, сывороточный клиренс)	$Cl_{пл.}$	мл/мин; мл/(мин · 1 м ²); мл/(мин · 1,73 м ²);
Почечный клиренс	$Cl_{поч.}$	мл/мин; мл/(мин · 1 м ²); мл/(мин · 1,73 м ²);
Внепочечный клиренс	$Cl_{в/поч.}$	мл/мин; мл/(мин · 1 м ²); мл/(мин · 1,73 м ²);
Площадь, ограниченная кривой концентрации лекарственного препарата в крови	$S_{кр.}$	мкг/(мл · ч); мкг/(мл · мин)
Объем распределения	$V_p.$	мл; л; % от массы тела
Концентрационный градиент (отношение концентрации препарата в ткани к его концентрации в крови)	$K_{гр.}$	%

Особого внимания заслуживает связь между фармакокинетикой и изысканием новых лекарственных форм препаратов.

Приводим наиболее часто употребляемые фармакокинетические термины, их символы и размерность (табл. 1).

Глава 2

ФАРМАКОКИНЕТИКА ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ СВОЙСТВ, СПОСОБА ПРИМЕНЕНИЯ, ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОРГАНИЗМА И ЕГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ

В настоящей главе рассматриваются факторы, влияющие на процессы, обуславливающие создание лечебных концентраций химиотерапевтических средств в организме. Такими факторами являются химическое строение вещества, его физико-химические свойства, особенности лекарственной формы, доза, пути и число введений и др. С другой стороны, распределение лекарств зависит от состояния организма, его возрастных, половых и других особенностей. Эти факторы необходимо знать и использовать для достижения максимального терапевтического действия препаратов и сведения к минимуму возможности проявления их токсического действия.

Зависимость распределения химиотерапевтических препаратов в организме от их свойств, применяемой лекарственной формы, дозы, кратности и пути введения

Относительная молекулярная масса (ОММ) лекарственного препарата может в значительной мере определять их фармакокинетические свойства. Например, W. E. Wright и V. D. Line (1980) установили зависимость между ОММ 18 цефалоспоринов и экскрецией их с желчью. Антибиотики с ОММ ниже 450 в относительно небольших количествах выводятся с желчью крыс (менее 15%). При ОММ выше 450 экскреция цефалоспоринов с желчью увеличилась, достигая 80—90% в зависимости от ОММ.

Величина частиц препарата играет важную роль для его всасывания из желудочно-кишечного тракта. У кроликов после введения внутрь в дозе 750 мг мелкокристаллического порошка левомицетина максимальные концентрации антибиотика в крови были значительно выше (22 мкг/мл), чем после применения равных доз крупнокристаллического порошка (15,8 мкг/мл); мелкокристаллический препарат находился в крови животных в течение более длительного времени и в более высоких кон-

центрациях [Батуашвили Т. А., 1980]. После введения испытуемым ампициллина тригидрата с различной величиной гранул (0,75; 0,17 и 0,072 мм) суточная экскреция антибиотика составляла соответственно 30,69; 41,64 и 46,95% [Vila Jato J. L. et al., 1973]. Зависимость всасывания в желудочно-кишечном тракте от величины частицы лекарства установлена для различных химиотерапевтических средств, в частности для гризеофульвина [Lin C., Symshowicz S., 1975].

Применение препаратов в той или иной лекарственной форме часто вызывает изменения скорости и количества их всасывания в пищеварительном тракте. Так, у больных, получавших левомецетин в виде драже, средняя максимальная концентрация препарата в желчи наблюдалась в течение 3-го часа и составляла 11,21 мкг/мл, в то время как, будучи использован в капсулах, антибиотик определялся в желчи раньше (в течение 2-го часа) и концентрация его была выше (14,53 мкг/мл); общее количество антибиотика, выделенное в желчь за 12 ч, равнялось в среднем 1182,79 и 1511,13 мг соответственно [Гавелка И., 1972]. После приема эритромицина в таблетках, покрытых оболочкой, в крови определяются более высокие концентрации его, чем после приема таблеток без покрытия.

На всасывание лекарственных веществ влияют и другие факторы, как, например, форма кристаллов, вспомогательные вещества в лекарственной форме, их состав и количество, технология приготовления и др. Эти и некоторые другие вопросы биодоступности антибиотиков, принимаемых внутрь, рассматриваются в обзоре А. Ф. Зак (1977).

При увеличении дозы химиотерапевтических препаратов не всегда пропорционально происходит нарастание их концентраций в крови. Например, при приеме различных доз талампициллина гидрохлорида (185, 250, 500, 742, 1000, 1500 и 2000 мг) максимальная концентрация ампициллина в сыворотке крови исследуемых составляла соответственно 4,08; 4,8; 8,91; 8,45; 13,64; 17,42 и 20,09 мкг/мл [Jones K. H. et al., 1978]. В литературе приводятся достаточно разноречивые данные о зависимости концентраций в крови бензилпенициллина от его дозы. Одни авторы отмечают лишь незначительное повышение концентраций пенициллина в крови при увеличении дозы, другие, напротив, наблюдали значительное увеличение содержания антибиотика в сыворотке крови после умеренного увеличения дозы. Длительность циркуляции бензилпенициллина в организме увеличивается с повышением дозы в меньшей степени, чем его концентрация в крови. Однако следует иметь в виду, что с увеличением дозы бензилпенициллина увеличивается не только длительность содержания препарата в организме, но и уровень его [Рудзит Э. А., Нефедова З. В., 1969, 1971]. Одним из характерных фармакокинетических свойств бензилпенициллина является высокая скорость его выведения с мочой, что можно объяс-

нить активной секрецией антибиотика в канальцах почек. Процесс активного почечного транспорта является ферментативным. Многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что емкость соответствующих ферментных систем весьма велика. Так, степень очищения плазмы от бензилпенициллина, измеряемая величиной почечного клиренса препарата, остается постоянной в пределах очень больших колебаний концентраций вещества в крови. Однако при введении чрезвычайно высоких доз бензилпенициллина относительная роль канальцевой секреции в элиминации вещества из организма может снижаться. Было установлено, что почечный клиренс бензилпенициллина у людей снижается с 303 мл/мин до 42 мл/мин при увеличении дозы с 400 000 ЕД до 20 000 000 ЕД при внутривенном введении. Ингибиторы канальцевой секреции повышают концентрацию бензилпенициллина в крови после введения как умеренных, так и больших доз препарата. В последнем случае это превышение, по-видимому, выражено в меньшей степени. Данные литературы о сохранении экспоненциального характера снижения концентраций бензилпенициллина в плазме после введения антибиотика в больших дозах не убедительны, так как получены в условиях непостоянства почечного клиренса вещества.

В опытах на кроликах показано [Рудзит Э. А., Нефедова З. В., 1969], что снижение уровня бензилпенициллина в крови удовлетворительно доказывается экспоненциальным уравнением только при использовании умеренных доз—до 25 000 ЕД/кг.

Наименее изучен вопрос о концентрации в тканях бензилпенициллина в зависимости от введенной дозы. Можно считать бесспорным лишь то, что с увеличением концентраций препарата в плазме увеличивается и содержание его в тканях. Возможность достижения значительных концентраций в спинномозговой жидкости и ткани мозга при использовании высоких доз бензилпенициллина показана в эксперименте и широко применяется в клинике. Несмотря на многочисленные исследования, разноречивость данных не позволяет сделать вывод о том, где содержание бензилпенициллина выше—в крови или в тканях и постоянен ли во времени концентрационный градиент ткань/кровь. Все авторы единодушны в том, что в ранние сроки после введения концентрация бензилпенициллина в крови выше, чем в тканях. Однако на вопрос, могут ли в более поздние сроки создаваться в тканях концентрации, превышающие таковые в плазме, однозначного ответа не существует. Между тем, большинство исследователей, изучавших распределение бензилпенициллина между кровью и тканями, находили, что на всем протяжении циркуляции препарата в организме соотношение концентраций остается в пользу крови. Полученные Э. А. Рудзитом и З. В. Нефедовой (1969) данные свидетельствуют о том, что при введении бензилпенициллина в большой дозе

(100 000 ЕД/кг) содержание антибиотика в нормально васкуляризованных тканях может превышать его уровень в крови (в более поздние сроки циркуляции в организме); в этих же условиях введения концентрационный градиент ткань/кровь не является величиной постоянной и увеличивается во времени для всех внутренних органов.

Закономерности циркуляции препаратов в организме в зависимости от применяемой дозы, рассмотренные на примере бензилпенициллина, не могут быть распространены на другие химиотерапевтические препараты. Например, при приеме клиндамицина пальмитата удвоенные дозы антибиотика приводило к увеличению максимальных концентраций в крови людей в 1,2 раза [Metzier C. M. et al., 1973], а прием удвоенной дозы метронидазола — в 3 раза [Bergan T., Arnold E., 1980]. Скорость элиминации препаратов из крови в зависимости от дозы меняется по-разному. Так, при приеме рифампицина в дозах 8, 12 и 16 мг/кг $T_{50\%}$ составляет соответственно 2,6; 2,8 и 6,4 ч [Surci G. et al., 1972], клиндамицина пальмитата в дозах 150, 225, 300 и 600 мг — 3,41; 3,52; 3,18 и 3,18 ч [Metzier C. M. et al., 1973], метронидазола в дозах 250, 500 и 1000 мг — 10,36; 8,8 и 14,73 ч [Bergan T., Arnold E., 1980]. Выведение различных препаратов с мочой мало меняется от дозы: 6-часовая экскреция ампициллина с мочой у людей после приема 185, 250, 500, 742, 1000, 1500 и 2000 мг талампициллина равняется соответственно 63, 67, 50, 56, 54, 51 и 53% [Jones K. H. et al., 1978], а экскреция цефаклора после приема 100, 150, 250 и 500 мг — 72, 75, 71 и 72% [Glynn A. et al., 1978]. Даже у близких по химическому строению лекарственных средств могут наблюдаться различия в циркуляции в зависимости от дозы. После приема клиндамицина гидрохлорида в дозах 150 и 300 мг $T_{50\%}$ всасывания в кровь составляет 0,22 и 0,16 ч, а после приема клиндамицина пальмитата — 0,24 и 0,21 ч, $T_{50\%}$ элиминации в крови — 2,82; 3,23 и 3,41; 3,18 ч; максимальная концентрация в крови — 2,84; 3,44 и 2,02; 2,87 мкг/мл; время достижения максимальной концентрации в крови — 1,06; 0,91 и 0,96; 1,09 ч; площадь, ограниченная кривой концентрации, — 14,88; 18,49 и 11,92; 15,46 мкг/(мл·ч) [Metzi C. M. et al., 1973].

Значительный практический интерес представляет вопрос о концентрациях препаратов в крови после их повторного применения. В литературе достаточно широко обсуждается вопрос о фармакокинетической кумуляции при многократном применении лекарственных средств. Это особенно относится к препаратам, обладающим малой терапевтической широтой или избирательной токсичностью (нефро- и ототоксичность и др.). В клинике фармакокинетическая кумуляция может наблюдаться в результате применения недостаточно уточненных доз и интервалов между их введением, а также использования повышенных доз лекарственных средств. Кумуляция может быть связана с изби-



рательным накоплением препаратов в отдельных органах, при нарушении процессов элиминации в результате заболевания основных органов выделения (печень, почки).

Менее исследован вопрос о снижении концентраций лекарственных средств при повторном применении. В большинстве экспериментально-клинических исследований не обнаружено существенных различий между концентрациями бензилпенициллина, создающимися в крови после нескольких последовательных инъекций антибиотика. Отмечается, что перед каждым последующим введением содержание препарата в крови снижается приблизительно до одного и того же уровня. Наряду с этим имеются данные и другого характера. Х. Х. Планельесом с соавт. в 1958 г. было показано, что при введении бензилпенициллина кроликам внутримышечно 2 раза в день по 25 000 ЕД/кг в течение 9 дней инъекция препарата на 11-й день вызывала снижение уровня бензилпенициллина в крови приблизительно в 2 раза по сравнению с первым введением. Авторы высказали предположение, что в условиях повторного введения разрушение бензилпенициллина в организме усиливается. Путем сравнения общего и почечного клиренса было показано [Нефедова З. В., 1967], что при повторном введении бензилпенициллина его концентрация в крови кроликов ниже, а длительность циркуляции в организме меньше, чем после однократного введения; установлено, что этот эффект связан главным образом с ускорением внепочечного очищения плазмы от препарата. Снижение концентрации бензилпенициллина в крови крыс при повторном введении можно отчасти объяснить также активированием секреторного канальцевого транспорта в почках [Варшавский Б. Я. и др., 1974]. Снижение концентраций бензилпенициллина в крови при повторном введении может быть связано с активацией ферментов, принимающих участие в его химическом превращении в организме. С целью изучения участия микросомальных ферментов в метаболизме бензилпенициллина были проведены исследования по выявлению особенностей распределения антибиотика в организме в условиях его совместного применения с веществами, известными как стимуляторы или ингибиторы микросомальных ферментов печени, катализирующих разрушение лекарственных веществ. Установлено, что концентрация бензилпенициллина в крови достоверно не изменяется при его комбинированном применении с этими веществами [Рудзит Э. А. и др., 1972], на основании чего можно думать, что ферментные системы печени, разрушающие лекарственные вещества, не принимают участия в метаболизме бензилпенициллина и не связаны с феноменом снижения его концентраций в крови при повторном использовании. При многократном введении отмечено снижение содержания в сыворотке крови и легких у крыс наряду с бензилпенициллином и ампициллином [Гейтман И. Я. и др., 1974].

Снижение концентраций в крови и более быстрая элиминация из нее при длительном применении отмечены при использовании некоторых других химиотерапевтических препаратов, в частности рифампицина, являющегося индуктором микросомальных ферментов. Известно, что длительное применение индукторов этих ферментов может сопровождаться ускорением метаболизма и соответствующим снижением концентраций в крови самих лекарственных веществ, вызывающих индукцию ферментов. Этот феномен ускорения лекарственными веществами собственного метаболизма описан для различных препаратов (фенобарбитал, бутаднон, мепротан, фенацетин, хлордиазепоксид и др.) [Parke D. V., 1973; Сташевски Е., 1977]. В литературе имеются аналогичные данные в отношении рифампицина. При исследовании у здоровых людей, получавших рифампицин внутрь по 900 мг, концентрация в крови через 1, 2, 4, 8 и 12 ч после приема в 1-й день равнялась соответственно 11,55; 22,67; 15,66; 11,21 и 5,94 мкг/мл, а на 14-й день — 11,44; 17,75; 13,33; 4,86 и 2 мкг/мл. Аналогичные результаты получены при применении более низких доз антибиотика — 60 и 300 мг; $T_{50\%}$ рифампицина в крови больных на 1-й и 14-й день после приема 900 мг составляло 5,08 и 2,68 ч, после приема 600 мг — 3,35 и 2,08 ч, после приема 300 мг — 2,65 и 1,92 ч [Acocella G. et al., 1971]. Укорочение $T_{50\%}$ элиминации рифампицина с 2,08 до 1,64 ч на 7-й день приема отмечали J. M. T. Hamilton-Miller и W. B. Guffitt (1976). У больных, лечившихся рифампицином по поводу туберкулеза, через 10 дней отметили увеличение константы скорости элиминации антибиотика, а у части больных — также уменьшение площади, ограниченной кривой концентраций препарата в крови. Эти изменения сопровождались уменьшением площади, ограниченной кривой концентраций в крови метаболита рифампицина — дезацетилрифампицина, а также снижением отношения величин площадей, ограниченных кривыми концентраций в крови дезацетилрифампицина и рифампицина [Mouton R. P. et al., 1979]. По данным Р. А. Иоффе (1977), применение рифампицина в течение 1 мес в суточной дозе 600 мг приводило к значительному снижению выделения с мочой препарата и его метаболитов: если в начале лечения выделение общего рифампицина составляло в среднем 21,7%, рифампицина — 11,1% и дезацетилрифампицина — 10,7%, то через 1 мес уровень экскретируемых с мочой продуктов метаболизма равнялся соответственно 12,6; 6,7 и 6,2%. Снижение выделения дезацетилрифампицина в процессе лечения (наряду со снижением общего рифампицина и рифампицина) может указывать, по мнению автора, на образование и других метаболитов.

Представляет интерес сравнение ферментиндуцирующей активности рифампицина и известного индуктора микросомальных ферментов печени фенобарбитала на кинетику рифампицина в крови у 18 человек с нормальной функцией печени, проведенное

V. Nitti с сотр. (1973). Больные 1-й группы получали в течение 4 дней (с 10-го по 13-й день) рифампицин в дозе 10 мг/кг, больные 2-й группы в эти же дни получали фенобарбитал в суточной дозе 200 мг. Отмечено снижение $T_{50\%}$ элиминации рифампицина в крови больных обеих групп: у больных 1-й группы $T_{50\%}$ в 1-й день равнялось 4,46 ч, на 14-й день — 3,84 ч, а у больных 2-й группы — соответственно 4,94 и 3,82 ч. У больных контрольной группы, не получавших между 1-м и 14-м днем никаких лекарств, $T_{50\%}$ рифампицина в крови на 1-й и 14-й день после однократного приема равнялось 3,93 и 4,49 ч.

Распределение препаратов в организме существенно зависит от пути их введения. Например, у крыс наиболее высокие концентрации морфоциклина наблюдали в крови и органах после однократного введения его в брюшную аорту, нижнюю полую и бедренную вены (при этом существенной разницы в концентрации препарата не установлено); значительно более низкие концентрации морфоциклина в крови и органах обнаружены после внутримышечного введения и еще более низкие — после введения *SV* в дозе 20 мг/кг концентрация его в крови составляла 28,3 мкг/мл, в печени, почках, легких и селезенке крыс — соответственно 30,3; 4,3; 5,9 и 1,6 мкг/г, а после внутримышечного введения того же количества — 15,9 мкг/мл, 17,6; 3,3; 3,4 и 12 мкг/г. После введения антибиотика внутрь в дозе 100 мг/кг концентрация его в крови и органах была ниже, чем при парентеральном введении в дозе 20 мг/кг. Небольшие количества антибиотика обнаружены в ткани мозга только после внутривенного введения [Яковлев В. П., 1978]. Элиминация лекарственных средств также зависит от пути их введения. Например, после внутривенного введения левомецетина в количестве 1 г максимальные концентрации в желчи наблюдаются через 1 ч (41,8 мкг/мл); после внутримышечного введения максимальные концентрации в желчи определялись позже (через 4 ч) и были ниже (5,28 мкг/мл). За 12 ч с желчью выделялось 2059 мкг после внутривенного введения и 661 мкг — после внутримышечной инъекции [Гавелка И. и др., 1972].

Зависимость всасывания химиотерапевтических препаратов из желудочно-кишечного тракта от состава пищи и времени ее приема

Состав принимаемой пищи по-разному может отражаться на всасывании принимаемых внутрь лекарственных средств. Молоко и молочные продукты в значительной мере снижают всасывание тетрациклиновых антибиотиков из желудочно-кишечного тракта, возможно, из-за значительного содержания в них кальция и магния, так как известно, что тетрациклины

образуют хелатные комплексы с поливалентными катионами металлов; некоторые из этих комплексов нерастворимы и плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта [Neuquen P. J., 1976]. Почечное выведение тетрациклина, принятого внутрь с молоком, при 30-часовом наблюдении снизилось с 42,5 до 9,3% [Poiger H., Schlatter C., 1978]. Пища с высоким содержанием углеводов снижает концентрацию антибиотика в крови исследуемых примерно на 50%; такое же, но менее выраженное действие оказывает пища с высоким содержанием жира или белка. Максимальная концентрация тетрациклина в крови после приема пищи с высоким содержанием углеводов, жира или белка (соответственно 2,6; 2,7 и 2 мкг/мл) была существенно ниже, чем у исследуемых, принимавших антибиотик натощак (4,5 мкг/мл); у этих же людей отмечена меньшая площадь, ограниченная кривой концентраций препарата в крови [27; 31,7 и 25,5 мкг/(мл·ч)], по сравнению с контролем [56,6 мкг/(мл·ч)]. Пища специального состава в меньшей степени влияла на концентрации в крови исследуемых доксициклина: концентрации снижались примерно на 20%; фармакокинетические параметры также изменялись меньше, чем при использовании тетрациклина.

Аналогичные исследования, проведенные с ампициллином и амоксициллином, показали, что при приеме пенициллинов после пищи с высоким содержанием углеводов, жиров или белка концентрации препаратов в крови были ниже, чем после приема натощак [Welling P. G. et al., 1977].

Отмечено, что всасывание ампициллина и пивампициллина в кровь и содержание их в желчи больных зависят от состава пищи; концентрация ампициллина в крови и желчи после приема стандартного завтрака (2 сухаря и чай) была значительно выше, чем после приема специальной пищи для этих больных [Peitsch W. et al., 1975]. Более высокие концентрации гризеофульвина в крови наблюдались при его приеме с жирной пищей, а также после его применения в жировой суспензии [Lin C., Symchowicz S., 1975]. Сбалансированная пища оказывала более выраженное действие на всасывание тиамфеникола, чем пища с высоким содержанием липидов [Owada E. et al., 1974].

Количество принимаемой жидкости в ряде случаев оказывает влияние на скорость всасывания препарата. При приеме амоксициллина с 250 мл воды концентрация антибиотика в сыворотке крови исследуемых была выше, чем после приема с 25 мл воды; отмечены изменения ряда фармакокинетических параметров. Количество принимаемой жидкости в меньшей степени влияло на фармакокинетические параметры ампициллина и практически не влияло на всасывание тетрациклина и доксициклина [Welling P. G. et al., 1977].

Степень заполнения желудочно-кишечного тракта пищей может влиять на процесс всасывания химиотерапевтических пре-

паратов, принятых внутрь. Прием пищи существенно снижал всасывание ампициллина из желудочно-кишечного тракта и оказывал менее выраженное влияние на всасывание амоксициллина [Eshelman F. N., Spryker D. A., 1978]. При исследовании всасывания сульфалена было установлено, что после приема пищи константа скорости всасывания снижается по сравнению с приемом препарата натощак ($0,64$ и $0,85 \text{ ч}^{-1}$), $C_{\text{макс}}$ становится ниже ($36,3$ и $52,9 \text{ мкг/мл}$) и $T_{\text{макс}}$ удлиняется ($7,6$ и $5,2 \text{ ч}$); прием пищи не влиял на объем распределения сульфалена и скорость его элиминации из крови [Холодов Л. Е., Лильин Е. Т., 1980]. По данным D. J. Siegler с соавт. (1974), концентрация рифампицина в крови после приема натощак определяется через 2 ч ($8,84 \text{ мкг/мл}$), а после приема стандартного завтрака (яйцо, бекон, молоко, каша) — через 4 ч ($6,61 \text{ мкг/мл}$), причем за 24 ч с мочой экскретируется меньшее количество препарата.

Вопрос о целесообразности применения лекарственных средств до или после еды должен решаться в зависимости от свойств препарата и характера заболевания. Препараты, быстро всасывающиеся и быстро исчезающие из крови, следует, очевидно, для достижения пролонгирующего действия применять после еды, а для быстрого создания определенного уровня в крови их следует, вероятно, принимать натощак.

Распределение химиотерапевтических препаратов в зависимости от физиологических особенностей организма и его функционального состояния

Распределение препаратов в организме различной видовой принадлежности может существенно отличаться друг от друга. Эти различия могут касаться скорости всасывания в кровь, скорости элиминации из нее, распределения по органам и тканям метаболизма и выведения из организма. Например, при введении милоксацина внутрь в дозе 100 мг/кг максимальные концентрации в сыворотке крови мышей определялись через 30 мин , крыс и собак — через 1 ч и составляли соответственно $83,8$; $60,4$ и $58,4 \text{ мкг/мл}$ [Izawa A. et al., 1980]. После внутривенного введения цефтизоксима в дозе 20 мг/кг $K_{0,1}$ из крови мышей, крыс, собак и обезьян равнялась соответственно $5,9$; $4,38$; $1,17$ и $2,07 \text{ ч}^{-1}$, $T_{50\%}$ в крови в β -фазе — $0,267$; $0,333$; $1,06$ и $0,738 \text{ ч}$, $S_{кр}$ — $5,45$; $17,3$; 100 и $56,2 \text{ мкг/(мл} \cdot \text{ч)}$, общий клиренс — 3670 ; 1160 ; 195 и $356 \text{ мл/(ч} \cdot \text{кг)}$ [Murakawa T. et al., 1980]. После внутривенного введения гризеофульвина $T_{50\%}$ в крови в β -фазе у людей составляет $9,5$ — 21 ч , у мышей — 75 мин , у крыс — 42 мин , у кроликов — 42 — 112 мин , у собак — 47 мин ; экскреция с мочой равняется соответственно 64 , 73 , 55 , 78 и 52% . У крыс и мышей в моче обнаруживались два главных метаболита гризеофульвина — 4-деметилгризеофульвин в виде глюкуронида и 6-деметилгризеофульвин в свободной форме;

у людей, кроликов и собак главным метаболитом является 6-деметилгрizeофульвин, содержащийся в моче в свободной форме [Lin C., Szymchowicz S., 1975]. Цефтизоксим связывается сывороткой крови человека, собаки, кролика, крысы и мыши на 31, 17, 25, 32 и 13%, а цефамандол — на 75, 28, 80, 83 и 23% [Murakawa T. et al., 1980].

Приведенные примеры показывают, что особенности распределения препаратов у разных видов животных и человека затрудняют перенос полученных в эксперименте фармакокинетических данных на человека.

Фармакокинетические параметры лекарственных средств могут колебаться в большом диапазоне у различных индивидуумов. Так, через 15 мин после внутривенного введения цефокситина концентрация в сыворотке крови людей колебалась от 106,3 до 144,8 мкг/мл, через 1 ч — от 25,7 до 50,2 мкг/мл, через 4 ч — от 1,6 до 4,4 мкг/мл; суточная экскреция с мочой колебалась от 73,7 до 95,2%. Отмечены также колебания фармакокинетических параметров цефокситина: объем распределения составлял 5,5—11,5 л, $T_{50\%}$ в крови — 0,6—1,1 ч, почечный клиренс — 199,4—258 мл/мин, $S_{кр.}$ — 109,6—161,9 мкг/(мл·ч) [Vlasses P. H. et al., 1980]. После приема 500 мг эритромицина стерата натощак максимальная концентрация антибиотика в крови колебалась от 0,06 до 4,68 мкг/мл. $T_{макс.}$ — от 0,5 до 3 ч, $S_{кр.}$ — от 0,18 до 10,02 мкг/(мл·ч) [Rutland J. et al., 1979]. При внутривенном введении амикацина и гентамицина индивидуальные различия фармакокинетических параметров были более выражены для последнего антибиотика: $T_{50\%}$ амикацина в крови колебалось от 1,5 до 2,3 ч, гентамицина — от 1,2 до 3,5 ч, общий клиренс антибиотиков равнялся соответственно 69,6—105 и 66—123,9 мл/мин, почечный — 54,8—110 и 47,3—119 мл/мин, кажущийся объем распределения — 0,11—0,38 и 0,1—0,23 л/кг, $K_{эл.}$ — 0,192—0,679 и 0,408—0,859 мин⁻¹, суточная экскреция антибиотиков с мочой — 72,1—95,2 и 57,4—93,4% [Walker J. M. et al., 1979].

При исследовании фармакокинетики сульфалена у 14 пар близнецов были выявлены следующие колебания фармакокинетических параметров; $K_{эл.}$ — от 4,2 до 23,5 ч⁻¹, $T_{50\%}$ в крови — от 29 до 166 ч, объем распределения — от 9,2 до 20,4 л [Холодов Л. Е., Лильин Е. Т., 1980].

Исследования, проведенные Л. Е. Холодовым и Е. Т. Лильным (1980) по оценке относительной роли наследственных и средовых факторов в индивидуальной вариации фармакокинетических параметров сульфалена, показали, что константа скорости всасывания препарата почти полностью определяется внешнесредовыми факторами, а время двукратного снижения концентраций препарата в крови и кажущийся объем распределения определяются генетическими факторами.

Особенности возраста сказываются на циркуляции химиоте-

рапевтических препаратов в крайних возрастных группах — у новорожденных и людей пожилого возраста.

У новорожденных выведение бензилпенициллина осуществляется главным образом путем фильтрации в клубочковом аппарате почек; активная секреция, свойственная взрослым, в этот период значительно снижена. По данным Н. J. Rohwedder и T. Wagner (1968), у детей в первые дни жизни отмечается преимущественно клубочковая фильтрация ампициллина, а через 3 нед существенно возрастает роль канальцевой секреции. Клиренс инулина к 3-й неделе удваивается, а к концу года увеличивается в $2\frac{1}{2}$ —3 раза. Клиренс ампициллина у детей всех возрастов превышает клиренс инулина. Время элиминации ампициллина у детей в период новорожденности удлиняется в 2—3 раза по сравнению с таковым у детей старшего возраста. При исследовании кинетики нафциллина у 13 недоношенных детей (средняя масса тела детей составляла 1,2 кг) было установлено, что у детей в возрасте менее 3 нед объем распределения равнялся 326 мл/кг, а $K_{эл}$:—0,204 ч⁻¹, а у детей в возрасте 24—68 дней эти показатели составляли 303 мл/кг и 0,394 ч⁻¹ [Banner W. et al., 1980]. После однократного внутримышечного введения в дозе 7,5 мг/кг не выявлено различий в содержании амикацина в крови детей с массой тела менее 2000 г и у детей с массой тела 2000 г и более. Экскреция в течение 12 ч с мочой составляла 40% у детей в первые 3 дня жизни, 29% — в возрасте 4—6 дней, 50% — у детей в возрасте 7 дней и старше. Показатель $T_{50\%}$ амикацина в крови находился в обратной зависимости от возраста: в возрасте 1—3 дня он равнялся 7—8 ч, в возрасте 7 дней и старше — 4—5 ч. Отмечена также обратная зависимость между $T_{50\%}$ и продолжительностью внутриутробного развития: показатель был выше у детей, внутриутробное развитие которых продолжалось 30—38 нед, по сравнению с детьми, родившимися в возрасте 38 нед. У детей с массой тела при рождении меньше 2000 г объем распределения в возрасте 1—4 дней равнялся 563 мл/кг, в возрасте 4—7 дней — 568 мл/кг, в возрасте старше 7 дней — 502 мл/кг, плазматический клиренс соответственно 21,3; 22,8 и 24,6 мл (мин·1,73 м²), $T_{50\%}$ — 7,1; 6,1 и 5,5 ч. Эти показатели у детей, родившихся с массой тела 2000 г и более, составляли 509, 567 и 594 мл/кг, 27; 29,8 и 36,4 мл (мин·1,73 м²), 6,5; 5,1 и 4,9 ч [Howard J. B., McCracken J. H., 1975]. Фармакокинетика фосфомицина у детей 5—6-летнего возраста практически соответствовала таковой у взрослых, а у новорожденных имела существенные отличия. Величина $T_{50\%}$ у недоношенных детей (средняя масса тела 1,94 кг, поверхность тела 0,15 м²) равнялась 2,8 ч, у родившихся в срок новорожденных (масса тела — 3,37 кг, поверхность тела — 0,21 м²) — 2,4 ч, у детей 5—6-летнего возраста (масса тела — 19—21 кг, поверхность тела 0,77—0,82 м²) — 1,6—1,7 ч, объем распределения — соответственно 786, 1164 и 5272—6527 мл

или 41, 35 и 28—31% от массы тела, плазматический клиренс — 40, 47 и 106—112 мл/(мин·1,73 м²), суточная экскреция с мочой — 69, 85 и 95—98% [Guggenbichler J. P. et al., 1978]. При исследовании кинетики сульфазомидина у детей разных возрастных групп (от 1 дня до 12 мес и старше) было показано, что полнота всасывания препарата, принятого внутрь, не зависит от возраста и составляет 95,7% у новорожденных и 94,4% у детей более позднего возраста. Наряду с этим скорость всасывания сульфазомидина различна в разных возрастных группах [Heimann G. et al., 1978].

Недостаточное развитие защитных механизмов к моменту рождения и в раннем возрасте проявляется в повышенной проницаемости биологических барьеров гематоэнцефалического, синовиального и др. При повторном введении метициллина концентрация препарата в спинномозговой жидкости у детей с менингитом выше, чем у взрослых [Покровский В. И., Покровская Н. Я., 1973].

Что касается другой крайней возрастной группы, а именно лиц в возрасте старше 60 лет, то у них также были найдены более высокие и длительно сохранявшиеся концентрации антибактериальных препаратов в крови по сравнению с более молодыми субъектами. Например, сравнение фармакокинетических параметров пивмециллина у 6 пожилых людей (старше 65 лет) и у 6 молодых людей (моложе 30 лет) показало, что после однократного приема всасывание препарата было одинаковым в обеих возрастных группах, но элиминация из крови пожилых людей происходила медленнее, чем у молодых: $K_{0,1}$ равнялась 0,38 и 0,8 ч⁻¹, $T_{50\%}$ — 3,97 и 0,88 ч; у пожилых величина $S_{кр.}$ была больше, чем у молодых — 12,5 и 6,4 мкг/(мл·ч) [Ball A. P. et al., 1978]. По данным E. J. Triggs с соавт. (1980), концентрация ампициллина в крови у пожилых людей (67 лет — 84 года) как после внутривенного введения, так и после приема внутрь в дозе 500 мг была выше и снижалась медленнее, чем у лиц более молодого возраста (22 года — 46 лет). Плазматический клиренс после внутривенного введения ампициллина у пожилых был ниже, а $T_{50\%}$ и $S_{кр.}$ — выше у молодых; после приема ампициллина внутрь у пожилых людей отмечался более высокий показатель $T_{50\%}$, $S_{кр.}$ и $C_{макс.}$ по сравнению с более молодыми людьми.

Почечная экскреция доксициклина у пожилых людей (средний возраст 79 лет) составляла 18%, а у более молодых (средний возраст 47 лет) — 32% [Alestig K., 1974].

Основной причиной задержки препаратов в организме считают снижение функции почек в пожилом возрасте.

Влияние пола на кинетику химиотерапевтических средств в литературе освещено недостаточно. Однако имеются данные, что концентрация рифампицина в крови у женщин была примерно в 2 раза выше, чем у мужчин [Zwolska-Kwiek Z., 1974]. У боль-

ных травматологической клиники после внутривенного введения доксициклина концентрация в сыворотке крови и различных тканях (кости, кожа, подкожная жировая клетчатка, сухожилия, мышцы) у женщины была выше, чем у мужчины [Spaere H. et al., 1976]. Наряду с этим имеются данные другого характера: после внутримышечной инъекции цефуроксима максимальная концентрация его в крови у женщин была ниже, чем у мужчин; у женщин отмечалось более позднее достижение пика концентрации в крови и более низкие показатели $S_{кр}$. [Harding S. M. et al., 1979]. По данным А. Philipson с соавт. (1975), после приема 50 мг амоксициллина, ампициллина или энциллина $S_{макс}$: в крови женщин равнялись соответственно 6,4; 5,2 и 3,1 мкг/мл, у мужчин — 6,1; 4,9 и 3 мкг/мл, $T_{50\%}$ в крови — 73, 67, 77 и 54, 87, 84 мин, суточная экскреция с мочой — 53,7; 44,1; 23,6% и 59,4; 55,7; 29,6%.

У женщины возможны также изменения в распределении препаратов, связанные с фазой менструального цикла.

После приема внутрь 250 мг тетрациклина концентрация его в крови через 2, 4 и 5 ч у лиц со средней массой тела 54 кг составляла 1,2; 1,1 и 0,8 мкг/мл, а в крови тучных людей (средняя масса тела 86,5 кг) — 0,6; 0,5 и 0,3 мкг/мл. У женщин с массой тела 40—60 кг концентрация рифампицина в сыворотке крови была выше, чем у женщин с массой тела 61—80 кг; у мужчин таких изменений не выявлено [Zwolska-Kwiek Z., 1974]. Если масса тела больного составляет 40—60 кг, то средняя концентрация ампициллина в синовиальной жидкости у получивших лечебные дозы антибиотика составляет 2,57 мкг/мл, если масса тела 60—80 кг, то концентрация антибиотика составляет 1,27 мкг/мл, 80—100 кг — 0,85 мкг/мл [Baciocco E. A., Iles R. L., 1971].

В литературе обсуждается вопрос об особенностях распределения лекарственных средств в зависимости от места их введения. В исследованиях с цефакетрилом показано, что после инъекции в бедро максимальная концентрация его в сыворотке крови определялась через 30 мин (35,3 мкг/мл) и она была на 24% выше, чем после инъекции в мышцы ягодицы (28,5 мкг/мл через 45 мин); в интервале 2—8 ч отношения были обратными. За 6 ч с мочой экскретировалось больше препарата при введении его в мышцы бедра. В исследованиях с цефалоридином и гентамицином не выявлено подобных изменений, за исключением большей экскреции с мочой цефалоридина при введении в мышцы бедра [Wise R., Reeves D. S., 1975]. По данным S. M. Harding с соавт. (1979), при инъекции в мышцы бедра $T_{50\%}$ цефуроксима в крови было меньше, чем при введении его в ягодичную область; другие фармакокинетические показатели ($S_{макс}$, $T_{макс}$, $S_{кр}$, $S_{поч}$, выведение с мочой) практически не изменялись.

Всасывание многих принятых внутрь лекарственных средств

зависит от рН желудочного сока. Так, при приеме здоровыми исследуемыми кетоконазола в растворе соляной кислоты концентрация препарата в сыворотке крови была выше, чем после приема одного кетоконазола; более низкий уровень в крови обнаружился после приема кетоконазола с бикарбонатом натрия [Van der Meer J. W. M. et al., 1980].

После физических упражнений (встать на ящик высотой 32 см и сойти с него по 20 раз каждые 10 мин в течение 2 ч) у исследуемых наблюдался более высокий уровень в крови в течение 2 ч введенного внутримышечного цефуроксима, чем у исследуемых, находящихся в покое. После физической нагрузки с мочой в первые 2 ч экскретировалось большее количество антибиотика [Harding S. M. et al., 1979]. При более интенсивных упражнениях (игра в баскетбол за 15 мин до приема препарата и в течение 50 мин каждый час на протяжении 4 ч) $C_{\text{макс}}$ в крови сульфаметизола, тетрациклина и доксициклина была существенно выше, чем у находящихся в покое.

После физической нагрузки отмечено увеличение $S_{\text{кр}}$ препаратов, а также некоторое увеличение почечной экскреции сульфаметазола и снижение — тетрациклина и доксициклина [Gitalo P. et al., 1977].

Отмечены изменения в кинетике препаратов в различное время суток. Всасывание противоопухолевого антибиотика хризомаллина из кишечника больных ночью происходит менее интенсивно, чем днем; ночью препарат медленнее выделяется из организма [Смолянская Л. З., Агаджанова Н. Н., 1977]. Отмечено снижение скорости выделения сульфизомидина и сульфизоксазола у детей в ночные часы по сравнению с дневными [Krauer B., 1970].

Данные литературы о распределении химиотерапевтических препаратов в организме беременных достаточно разноречивы. Наряду с работами, в которых не выявлены различия в циркуляции лекарственных средств у беременных и небеременных, имеются данные и другого порядка. В исследованиях A. Philipson (1977) показано, что при внутривенном введении и приеме внутрь концентрация ампициллина в плазме беременных была ниже, чем после родов почти на 50%. Фармакокинетический анализ полученных данных также выявил различия у беременных и небеременных женщин. Почечный клиренс ампициллина у беременных был ниже, а плазматический — выше, чем у небеременных женщин.

В эксперименте на крысах показано, что в первой половине беременности всасывание рифампицина при ингаляционном введении не отличалось от такового у небеременных животных; с увеличением срока беременности наблюдается заметное повышение всасывания антибиотика [Зельцер И. З. и др., 1980].

Влияние внешних воздействий на распределение химиотерапевтических препаратов в организме

Распределение препаратов в организме может меняться под влиянием различных внешних воздействий (температура, лучевое поражение, гипоксия и др.).

Температура окружающей среды в этом отношении играет важную роль. Так, по литературным данным, при перегревании животных в тепловой камере количество бензилпенициллина в крови, большинстве органов и моче повышается, а срок пребывания антибиотика в организме увеличивается. У крыс, подвергшихся перегреванию, столь заметного изменения распределения окситетрациклина замечено не было.

На распределение окситетрациклина более существенное влияние оказывает охлаждение, после которого концентрация антибиотика в органах значительно превышает таковую у животных контрольной группы. Концентрация тетрациклина в органах крыс, подвергшихся охлаждению, в 3—4 раза превышала концентрацию препарата у крыс, подвергшихся перегреванию, и была в $1\frac{1}{2}$ —2 раза выше, чем у интактных животных.

Лучевое поражение, сопровождающееся острым геморрагическим синдромом, может влиять на распределение препаратов в организме. Отмечалось более быстрое исчезновение пенициллина из крови облученных животных. У крыс, подвергшихся облучению средней летальной дозой, уровень бензилпенициллина на 3-й и 6-й дни был снижен, а стрептомицина — повышен. Более низкую концентрацию и меньшую продолжительность нахождения бензилпенициллина в легких у облученных животных наблюдали после интратрахеального введения или после ингаляции аэрозолей антибиотика.

У взрослых крыс, находящихся в условиях гипоксии, наблюдали более медленную элиминацию амикацина и гентамицина из крови: $T_{50\%}$ амикацина при гипоксии повышалось с 47 до 78 мин после внутримышечной инъекции и с 43 до 104 мин после внутривенного введения; $Cl_{пл.}$ амикацина в условиях гипоксии равнялся 0,254 л/(кг·ч) по сравнению с 0,466 л/(кг·ч) в контроле. Показатель $T_{50\%}$ гентамицина в крови у животных с гипоксемией равнялся 76 мин, в контроле — 46 мин. У новорожденных крольчат, находящихся в условиях гипоксии, $T_{50\%}$ амикацина в крови было выше, чем в контроле — 160 и 104 мин соответственно [Mirhiy N. J. et al., 1978]. Замедленная элиминация амикацина из крови отмечена у новорожденных детей с гипоксемией [Myers M. G. et al., 1977].

У кроликов с ожоговым шоком отмечена пролонгация пребывания в сыворотке крови бензилпенициллина; концентрация антибиотика в органах подопытных животных была ниже, чем у контрольных [Золоторевский В. Я., Кузнецова А. Н., 1966].

**ФАРМАКОКИНЕТИКА
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ**

При том, что существует обширная литература по фармакокинетике, работ, посвященных анализу роли патологического процесса в циркуляции препаратов, не так уж много. Вместе с тем наибольший интерес как с точки зрения предупреждения побочного действия, так и наиболее эффективного использования представляют данные о циркуляции лекарств у больных, страдающих различными заболеваниями органов и систем, выявление изменений при этом всасывания, распределения и выведения препаратов. За небольшим исключением, планомерных исследований влияния различных патологических процессов на кинетику лекарственных веществ в организме не проводится.

Сложность исследований по выявлению влияния патологического процесса на циркуляцию химиотерапевтических препаратов у больных определяется в первую очередь трудностью подбора соответствующей контрольной группы больных. В ряде случаев особенности влияния патологического процесса на циркуляцию лекарственных веществ трудно установить из-за сложности получения биологического материала для исследования (например, измененные ткани при воспалительных и новообразовательных процессах). Если к этому добавить, что для изучения кинетики химиотерапевтических препаратов в организме исследования должны проводиться повторно, то становится понятным немногочисленность такого рода работ. Большую помощь при изучении влияния патологических процессов на циркуляцию лекарственных веществ в организме могут оказать экспериментальные исследования на соответствующих моделях. Более того, ряд исследований можно провести только в экспериментальных условиях.

Переходя к вопросу о циркуляции препаратов при различных заболеваниях, следует отметить, что при ряде заболеваний в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы и выделить преимущественное влияние какого-либо органа на распределение препаратов часто бывает затруднительно. Например, при гипертонической болезни нередко наблюдается нарушение функции почек. Встречаются заболевания, при которых поражаются сразу несколько органов.

В связи с этим, очевидно, следует рассматривать особенности распределения лекарственных веществ при преимущественной локализации процесса в том или ином органе, в той или иной системе.

Циркуляция химиотерапевтических препаратов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

В связи с тем что сердечно-сосудистая система выполняет транспортную и депонирующую в отношении лекарственных веществ функцию, те или иные отклонения в ее деятельности могут отразиться на их циркуляции. Даже в физиологических условиях, при активном мышечном движении в результате повышенного кровообращения возможно усиление всасывания препаратов. Нарушение местного кровообращения также может отражаться на всасывании препаратов. На замедлении всасывания бензилпенициллина при внутримышечном введении с целью пролонгации его циркуляции в организме были в свое время основаны методы совместного применения антибиотика с адреналином, охлаждение места инъекции и др.

Изменяется циркуляция лекарственных веществ у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимся нарушением кровообращения. Следует иметь в виду, что нарушения кровообращения (не обязательно связанные с заболеваниями сердца) встречаются довольно часто и сопровождают многие заболевания. Кроме того, в зависимости от состояния кровообращения могут меняться функции различных органов (например, почек, мозга). В связи с этим изменения в распределении препаратов, наблюдаемые при различных заболеваниях, в немалой степени обусловлены изменениями в системе кровообращения. Имеются данные, что у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями концентрация левомецетина в крови зависит от выраженности застойных явлений и тем ниже, чем больше проявления недостаточности кровообращения. Так, показано, что у больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения III степени концентрация антибиотика в крови была в 2—3 раза ниже, чем у здоровых. При недостаточности кровообращения II степени концентрация препарата в крови была несколько выше, а при недостаточности кровообращения I степени не отличалась от таковой у здоровых.

У больных с тяжелой сердечной недостаточностью (отеки, цианоз, одышка) снижение концентрации карбенициллина в крови происходило медленнее, чем у здоровых; время двукратного снижения концентрации препарата в крови было примерно в 2 раза больше, чем у здоровых детей того же возраста [Sitton S. et al., 1971]. Значительное повышение концентрации в крови цефепиррина у больного с сердечной недостаточностью наблюдали H. G. Robson и M. I. Bowmer (1974).

У больных с коарктацией аорты концентрация флюклоксациллина, цефалоридина и доксициклина в крови верхних конечностей была выше, чем в нижних, а у больных контрольной группы такой разницы не было обнаружено; после адекватно выполненной коррекции коарктации аорты и гладкого после-

операционного течения различные концентрации антибиотиков в верхних и нижних конечностях исчезало [Белян А. Н., 1974].

Значительные отклонения в распределении антибиотиков встречаются при различных видах шока, клиническая картина которого определяется значительными гемодинамическими расстройствами.

Так, при анафилактическом шоке у крыс и анафилактическом шоке у морских свинок максимальные концентрации препаратов в крови и органах достигаются в более поздний срок и находятся в организме животных в течение более длительного времени. Была установлена прямая зависимость между тяжестью аллергической реакции и различием в распределении антибиотиков у подопытных животных. По мере улучшения состояния животных происходила нормализация циркуляции препаратов. Сравнительное изучение распределения феноксиметилпенициллина и различных солей бензилпенициллина показало, что анафилактический шок меньше всего влияет на концентрацию в крови феноксиметилпенициллина, а наиболее выраженные изменения концентрации во время шока относились к калиевой соли бензилпенициллина; среднее положение по характеру изменений в циркуляции занимают новокаиновая соль и бициллин. При эндотоксическом шоке у мышей, крыс, кроликов и обезьян после введения тетрациклинов появляется флуоресценция легких, которая не наблюдается у интактных животных, а флуоресценция печени и коры почек ослабляется; при шоке развивается слонская флуоресценция кишок в отличие от равномерной у здоровых животных. В процессе развития шока эти изменения становятся более выраженными [Малек П. и др., 1974]. Описаны изменения в распределении тетрациклинов при других видах шока — травматическом, геморрагическом, турникетном.

Циркуляция химиотерапевтических препаратов при заболеваниях легких

При обширных процессах в легких, сопровождающихся легочно-сердечной недостаточностью, концентрация левомецетина в крови больных была ниже, чем у здоровых; при заболеваниях легких без явлений сердечно-легочной недостаточности концентрация антибиотика в крови не отличалась от таковой у здоровых.

Отмечены особенности распределения бензилпенициллина у больных с различными заболеваниями легких (эмфизема, бронхиальная астма и др.). Некоторые авторы находили более высокие концентрации антибиотиков в крови больных пневмонией по сравнению с концентрациями у здоровых лиц. У животных с экспериментальной стафилококковой пневмонией всасывание введенных ингаляционно линкомицина и клиндамицина происходило медленнее, чем у здоровых животных. При внутривен-

ном введении антибиотиков отмечалось замедление их выведения из организма животных [Фатеева Л. И., Поляк М. С., 1976].

Представляют интерес данные о проникновении антибиотиков в участки легкого, пораженные патологическим процессом. Изучение распределения ампициллина в различных участках легкого у больных, подвергшихся оперативному лечению по поводу деформирующих процессов в бронхах с образованием бронхоэктазов, солитарных абсцессов легких или новообразований, показало, что концентрация препарата в легочной ткани, пораженной патологическим процессом, была в 4 раза ниже, чем в неизмененных участках легкого, и в 8 раз ниже, чем в крови; существенной разницы в содержании антибиотика в ткани опухолей и в участках, пораженных хроническим нагноительным процессом, не наблюдалось [Яковлев В. П. и др., 1972].

Содержание рифампицина в ткани легкого, пораженной воспалительным или опухолевым процессом, через 2—4 ч после приема препарата было выше, чем в интактной ткани; через 24—48 ч антибиотик в крови и нормальной легочной ткани не определялся, а обнаруживался в пораженных тканях [Blasi A., 1971].

Циркуляция химиотерапевтических препаратов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

Воспалительный процесс в каком-либо участке пищеварительного тракта особенно влияет на циркуляцию препаратов, принятых внутрь. Еще в первые годы применения бензилпенициллина было отмечено, что всасывание антибиотика, принятого внутрь, происходит лучше у больных с ахилией, чем у лиц, не страдающих заболеванием желудка; этот феномен связан с меньшей разрушаемостью препарата кислотой желудочного сока.

У больных с ахлоргидрией и атрофией слизистой оболочки желудка отметили более низкое всасывание принятого внутрь цефалексина [Davies J. A. et al., 1970]. У больных хроническим гастритом и язвенной болезнью концентрация левомецетина в крови в период обострения заболевания была в 2—3 раза ниже, чем у здоровых, а в период затухания процесса несколько повышалась [Сильвестров В. П., Малов Ю. С., 1961]. Отмечено изменение всасывания некоторых препаратов (изониазид, сульфазуразол, циклосерин и др.) у больных с гистологическими изменениями в тонком кишечнике [Mattila M. J. et al., 1973].

Отмечены изменения фармакокинетических параметров эритромицина, пивампициллина, клиндамицина и сульфаметоксазола при целиакии [Parsons P. L. et al., 1976]. Некоторые изменения всасывания пивампициллина наблюдали у больных после гастроэктомии или операции Бильрот II [Simon C. et al., 1974].

У крыс с инфекцией, вызванной внутрибрюшинным введением стафилококка, наблюдали повышенное всасывание тетрациклинов из желудочно-кишечного тракта [Алеутский Н. Н. и др., 1973]. У собак с экспериментальным панкреатитом концентрация ампициллина в панкреатической жидкости была почти в 15 раз выше, чем у здоровых животных [Rubinstein E. et al., 1980].

Циркуляция химиотерапевтических препаратов при заболеваниях печени

Естественно, что заболевания печени отражаются в большей степени на циркуляции тех препаратов, которые выделяются в больших количествах с желчью или подвергаются биотрансформации в этом органе. Однако в ряде случаев могут наблюдаться изменения в циркуляции лекарственных средств, в небольших количествах выделяющихся с желчью. Например, роль печени в элиминации пенициллина в нормальных условиях невелика и поэтому заболевания печени мало влияют на концентрацию его в крови. Вместе с тем при нарушении функции почек, когда повышается выведение антибиотика с желчью, заболевания печени, например цирроз, увеличивают задержку пенициллина в крови. Аналогичные изменения в фармакокинетике у больных с почечно-печеночным синдромом отмечены при изучении циркуляции других препаратов.

Заболевания печени в значительной степени влияют на концентрацию в крови препаратов, претерпевающих биотрансформацию в ней. Например, у больных циррозом печени концентрация левомецетина, подвергающегося метаболическим превращениям в печени, определяется в крови значительно дольше, чем у больных без заболеваний печени; у этих же больных отмечено снижение выведения с мочой глюкуронида левомецетина [Watanabe A., 1974]. Плазматический клиренс препарата у больных с недостаточной функцией печени почти в 2 раза ниже, чем у лиц с нормальной функцией печени [Coop J. R. et al., 1979]. Вместе с тем элиминация из крови тиамфеникола, близкого по строению и свойствам к левомецетину, но отличающегося механизмом элиминации, у больных циррозом печени и вирусным гепатитом не отличалась от таковой у здоровых [Menz H. P. et al., 1974]. Больше всего заболевания печени и желчных путей влияют на циркуляцию лекарственных веществ, для которых выделение с желчью является одним из основных путей удаления из организма. Так, у больных раком печени наблюдали более высокую концентрацию в крови, более длительную циркуляцию в организме и более выраженную экскрецию с мочой рифамицина по сравнению с показателями у больных другими заболеваниями [Pacilio G. et al., 1973]. Концентрация рифамицина в крови у больного с обтурацией общего желчного

протока была в 100 с лишним раз выше, чем в норме [Nestle W., 1969]. Отмечено снижение константы скорости элиминации рифамицина SV у больных с нарушенной функцией печени: если $K_{эл.}$ антибиотика из крови у здоровых лиц составляла 0,138, то у больных циррозом печени она равнялась 0,051, у больных с метастазами в печени — 0,069, у больных с ожирением печени — 0,074, у больных с заболеваниями сердца с застойными явлениями в печени — 0,061, у больных хроническим гепатитом — 0,058 [Laudano O. M., Brasca A., 1974]. В эксперименте на крысах показано, что при применении холестатического средства — тауролитохолата натрия — экскреция с желчью адриамицина снижается с 27 до 2%, выведение с мочой увеличивается с 4,4 до 9%, элиминация антибиотика из плазмы замедляется [Tavolini N., Guarino A. M., 1980]. У больных туберкулезом, получавших рифампицин в сочетании с изониазидом и этамбутолом, в ряде случаев наблюдалось повышение содержания трансаминаз в крови, которое сопровождалось повышением концентрации в крови рифампицина и удлинением показателя $T_{50\%}$ с 4,4 до 6,5 ч; кинетика изониазида в крови больных не изменялась [Kпор P. et al., 1977].

При тяжелых заболеваниях печени могут наблюдаться изменения в кинетике и тех препаратов, которые не элиминируют в больших количествах с желчью. G. P. Lewis и W. J. Jusko (1975) показали, что у больных хроническим циррозом печени фармакокинетические параметры введенного внутривенно ампициллина (антибиотик метаболизируется или экскретируется с желчью в небольших количествах и в неизменном виде выводится с мочой в количестве около 90%) существенно изменяются. У больных циррозом печени и обструкцией желчных путей отмечалось увеличение $T_{50\%}$ ампициллина в крови и экскреции препарата с мочой; наряду с этим происходило увеличение показателей объема распределения, плазматического и печеночного клиренса [Marshall J. P. et al., 1977].

Многие исследователи отмечают, что концентрация антибиотиков в желчи резко снижается или они вообще не определяются при тяжелых заболеваниях печени, обтурации желчных протоков, вызванных рубцовыми изменениями, образованием камней или опухолевым процессом. Например, у больных с камнями желчного пузыря, когда нарушается отток из него желчи, концентрация ампициллина, определяемая в желчи общего желчного протока, составляет 22,3 мкг/мл, а из желчного пузыря — 13,1 мкг/мл; у больных с заблокированным желчным протоком, но без обтурации общего желчного протока, концентрация препарата соответственно равна 12,9 и 1,45 мкг/мл, у больных с обтурацией общего желчного протока концентрация антибиотика практически не определялась [Mortimer P. R. et al., 1969]. При вовлечении в процесс паренхимы печени максимальная концентрация левомицетина в желчи (в среднем

5,39 мкг/мл) определяется через 4—5 ч, у больных с нормальной функцией печени — через 3—4 ч и составляет 11,09 мкг/мл; в течение 12 ч выделяется соответственно 932 и 1293 мкг антибиотика [Navelka J. et al., 1973]. Наиболее высокий уровень цефокситина в желчных путях обнаружен у больных с функционирующим желчным пузырем, а самый низкий — у больных острым холециститом и желтухой; у больных с нефункционирующим желчным пузырем концентрация в нем антибиотика была значительно ниже, чем в желчи общего желчного протока [Logan M. N. et al., 1979].

Циркуляция химиотерапевтических препаратов при заболеваниях почек

В мировой фармакологической литературе вопросу о циркуляции лекарственных веществ при заболеваниях почек, в первую очередь сопровождающихся почечной недостаточностью, уделяется самое пристальное внимание. По этому вопросу опубликованы многие сотни работ. Это объясняется главным образом тем, что при длительном лечении таких больных может наступить выраженная кумуляция препарата в организме. Если для малотоксичных пенициллинов повышение концентрации в крови в десятки раз может не вызвать проявления их токсического действия, то для некоторых препаратов, обладающих меньшей терапевтической широтой действия (например, антибиотика группы аминогликозидов, являющиеся потенциально ото- и нефротоксичными препаратами), такое повышение концентраций в крови может вызвать нежелательное действие на организм больного. Однако даже при применении пенициллина в больших дозах некоторые исследователи отмечали у больных с почечной недостаточностью проявление нейротоксического действия: появление тонико-клонических судорог отдельных групп мышц, галлюцинаций и других симптомов.

Изменения циркуляции лекарственных веществ при нарушении функции почек выражаются в повышении их концентрации в крови, пролонгированном пребывании в организме, снижении выведения с мочой. Разница в экскреции препаратов у больных с почечной недостаточностью и у больных с нормальной функцией почек может достигать 100-кратной. Выраженность изменений в циркуляции лекарственных веществ зависит от степени почечной недостаточности и удельного веса почечной экскреции препарата в общем механизме элиминации. Наиболее выраженные изменения фармакокинетики отмечаются для препаратов, выделяющихся преимущественно почками; содержание их в крови находится в прямой зависимости от функции почек. Препараты, которые выводятся из организма преимущественно внепочечным путем, обычно не накапливаются или мало кумулируют в крови больных с почечной недостаточностью.

Уже в первые годы применения бензилпенициллина в печати появились сообщения, что у больных с нарушенной функцией почек повышается концентрация антибиотика в крови и увеличивается время пребывания его в организме. В дальнейшем экспериментальные и клинические исследования подтвердили эти выводы. Было, например, установлено, что у нефрэктомированных кроликов $T_{50\%}$ бензилпенициллина, феноксиметилпенициллина, оксациллина и 6-АПК в крови увеличивается в 6—9 раз [Рудзит Э. А., 1971], а при недостаточной функции почек у больных повышается до 7—10 ч (иногда до 16—30 ч), по сравнению с 30 мин у здоровых. Пенициллины задерживаются в крови не только при первичных заболеваниях почек, но и при многих других заболеваниях, при которых почки вовлекаются в процесс вторично.

Существуют определенные закономерности всасывания и выведения препаратов в зависимости от степени нарушения функции почек. Например, D. Камрі с соавт. (1980) были исследованы концентрации мезлоциллина в сыворотке крови у больных с нормальной функцией почек и у больных с различной выраженной почечной недостаточностью.

После внутривенной инфузии мезлоциллина в течение 30 мин в дозе 60 мг/кг концентрации его в крови повышаются, а длительность циркуляции увеличивается в зависимости от состояния функции почек. При почечной недостаточности увеличивается $T_{50\%}$ и снижается $K_{эл.}$ и $Cl_{пл.}$. Экскреция мезлоциллина с мочой снижается до 8% по сравнению с 65% у здоровых людей.

Многие исследователи отметили у больных с почечной недостаточностью повышение в крови концентрации цефалоспориновых антибиотиков, более длительную их циркуляцию, замедленное выведение с мочой. Так, если после внутримышечного введения цефамандола средняя концентрация в плазме у больных с тяжелой почечной недостаточностью — 42 мкг/мл, показатель $T_{50\%}$ повышался с 1,49 до 11,48 ч, $Cl_{пл.}$ снижался со 138 до 37 мл/мин, $Cl_{поч.}$ — 125 до 16 мл/мин, почечная экскреция — с 54 до 33% [Szerwinski A. W., Pederson J. A., 1979]. J. P. Filastre с соавт. (1978) показал зависимость кинетики цефокситина от состояния функции почек. У больных с почечной недостаточностью значительно повышалась концентрация антибиотика в крови и удлинялось время его циркуляции после внутривенной инфузии в течение 30 мин в дозе 30 мг/кг.

У больных после аллотрансплантации почки с клиренсом эндогенного креатинина от 8 до 23 мл/мин (низкая фильтрационная способность трансплантата) отмечено значительное повышение в крови цефалоридина, удлинение времени его циркуляции, повышение $T_{50\%}$, снижение экскреции с мочой [Богомолова Н. С. и др., 1980]. V. T. Andriole (1978) приводит сводные данные о величине $T_{50\%}$ восьми цефалоспоринов у больных с разной степенью нарушения функции почек.

В эксперименте и клинике отмечено нарушение при поражении почек циркуляции антибиотиков группы аминогликозидов. Например, у больных с клиренсом креатинина 3—14 мл/мин $T_{50\%}$ гентамицина в крови увеличивается до 21—55 ч по сравнению с 1,7—2,3 ч при нормальной функции почек [Culter R. E. et al., 1972], а также отмечена зависимость кинетики сисомидина, амикацина и ливидомидина от степени нарушения функции почек [A. Leroy et al., 1976].

У больных с поражением почек изменяется циркуляция антибиотиков группы тетрациклинов, причем неоднозначно для разных препаратов. Так, после внутривенного введения окситетрациклина $T_{50\%}$ антибиотика в крови больных с олигоанурией увеличивается, экскреция окситетрациклина снижается параллельно нарушению клубочковой фильтрации. После гемодиализа $T_{50\%}$ антибиотика в крови укорачивается [Merier G. et al., 1970]. Менее всего при почечной недостаточности изменяется кинетика доксициклина, миноциклина и хлортетрациклина, препаратов, выделяющихся из организма в значительной степени внепочечным путем. Показано, что у больных с клиренсом креатинина 1,1—8,6 мл/мин концентрации доксициклина и миноциклина в сыворотке крови были аналогичны тем, которые наблюдались в крови лиц с нормальной функцией почек; $T_{50\%}$ в крови миноциклина у больных с почечной недостаточностью повышалось с 14,6 до 17,3 ч, доксициклина — с 13,8 до 20,6 ч; $S_{кр.}$ миноциклина не изменялась, а доксициклина — увеличивалась на 37%. Наибольшие изменения наблюдались в почечной экскреции: у больных с почечной недостаточностью выведение миноциклина с мочой за 72 ч снизилось с 11 до 0,7%, доксициклина — с 57 до 2% [Heaney D., Eknoyan G., 1978].

При заболевании почек нарушается циркуляция других антибиотиков (ристомидина, ванкомицина, циклосерина, полимиксина, олеандомицина и др.) и синтетических химиотерапевтических средств. У больных с почечной недостаточностью $T_{50\%}$ 5-фторцитозина в крови колебалось от 2,8 до 83 ч (у здоровых $T_{50\%}$ составляло 2,36—3,99 ч); у больных с анурией $T_{50\%}$ повышалось до 250 ч. Отмечено снижение экскреции препарата с мочой [Schönebeck J. et al., 1973]. У больных с клиренсом креатинина ниже 10 мл/мин $T_{50\%}$ триметоприма в крови увеличивалось с 10,6 до 46,3 ч, а сульфаметоксазола — с 9,3 до 50,2 ч; выведение с мочой за 48 ч при почечной недостаточности снизилось с 53,3 до 26—31% и с 30,4 до 1,3—10,1% соответственно [Craig W. A., Kupin S. M., 1973].

Наряду с этим в литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что почечная недостаточность мало влияет на кинетику в организме таких антибиотиков, как рифампицин, линкомицин и клиндамицин, левомецетин. Так, концентрации рифампицина в крови и моче у больных со сниженной функцией почек были сопоставимы с установленными у больных, функция

почек у которых была не нарушена; не изменяется и $T_{50\%}$ антибиотика в крови [König K., 1971]. Существенно не изменяется концентрация в крови клиндамицина у больных с анурией [Joshi A. M. et al., 1974].

Антибиотики можно разделить на 3 группы: 1 — не кумулирующиеся в крови больных с уремией, так как роль почек в их выведении невелика; 2 — элиминируемые почти полностью за счет почечной экскреции, с резким повышением концентрации в крови при почечной недостаточности; 3 — промежуточная группа (табл. 2).

Таблица 2. Влияние почечной недостаточности на циркуляцию антибиотиков

Выведение		
преимущественно почками (значительные изменения циркуляции при почечной недостаточности)	преимущественно внеспочечным путем (почечная недостаточность мало влияет на их циркуляцию)	почечным и внеспочечным путем (почечная недостаточность влияет на их циркуляцию, но в меньшей степени, чем в I группе)
Аминогликозиды	Левомецетин	Пенициллины Цефалоспорины
Полимиксины	Эритромицин	
Ванкомицин	Рифамицины	
Амфотерицин Б	Новобиоцин	
Тетрациклины (кроме хлортетрациклина, миноциклина и доксициклина)	Хлортетрациклин	
	Миноциклин Доксициклин	

Следует отметить, что нарушение циркуляции препаратов может наблюдаться и при скрытой форме почечной недостаточности. А. М. Маршак и др. (1970), Л. А. Лурье, В. П. Яковлев (1972) показали, что у больных мочекаменной болезнью изменялось выведение с мочой некоторых пенициллинов (ампициллина, оксациллина, карбенициллина, бензилпенициллина) при одновременном повышении концентрации препаратов в крови. Это подтверждает ранее высказанное мнение, что кинетика выведения пенициллинов почками является тонким тестом функционального состояния последних. О том же свидетельствуют исследования В. И. Наумовой с соавт. (1979), которые установили снижение секреции бензилпенициллина проксимальными канальцами почек у детей с болезнями почек в функционально-компенсированной стадии, которая оценивалась по нормальной величине клиренса эндогенного креатинина и функции осмотического концентрирования, а также при изолированном или сочетанном их изменении без признаков нарушенного гомеостаза.

У больных с нарушенной иннервацией мочевого пузыря вследствие травматического поражения спинного мозга изменяется ритм выведения карбенициллина с мочой, снижается почечный клиренс препарата с 238 до 72 мл/мин, уменьшается выведение антибиотика с мочой с 85 до 32%. В моче у больных создаются концентрации в десятки, сотни, а иногда и тысячи раз меньшие, чем у здоровых [Яковлев В. П. и др., 1971]. Аналогичные, но менее выраженные изменения наблюдали при изучении кинетики доксициклина [Лившиц А. В., Яковлев В. П., 1972]. При электрической стимуляции мочевого пузыря, способствующей образованию относительно координированного активного процесса мочеиспускания, происходит некоторая нормализация кинетики антибиотиков в организме больных.

Следует отметить, что влияние заболеваний почек на циркуляцию лекарственных веществ не всегда однозначно. При исследовании циркуляции сульфаниламидов пролонгированного действия у мышей и кроликов в условиях стафилококковой интоксикации, которая наряду с прочими изменениями вызывает выраженное поражение преимущественно канальцевого аппарата почек, показано, что содержание свободного препарата у животных с интоксикацией ниже, чем у здоровых животных (табл. 3). Более быстрая элиминация сульфаниламидов проис-

Таблица 3. Фармакокинетические показатели свободных сульфаниламидов у кроликов в нормальных условиях и при стафилококковой интоксикации

Параметры	Сульфален			Сульфадиметоксин		
	интоксикация	контроль	p	интоксикация	контроль	p
Кал., ч ⁻¹	0,27	0,14	<0,05	0,26	0,13	<0,05
T _{50%} , ч	2,7	5,0	<0,05	2,9	5,3	<0,05
C _{пл.} , мл/мин	2,3	1,4	<0,05	3,3	1,5	<0,05
C _{поч.} , мл/мин	0,5	0,2	<0,05	0,7	0,3	<0,05
Выведение с мочой за 4 ч, %	12,9	6,1	<0,05	14,3	8,6	<0,05
Содержание ацетилрованного препарата в моче, %	66	70	>0,05	68	73	>0,05

ходит за счет ускоренного выведения препаратов почками. Ускоренное выведение сульфаниламидов из организма в условиях стафилококковой интоксикации показано также в опытах на мышах, что исключает видовую специфичность наблюдаемого феномена [Рудзит Э. А. и др., 1977]. Аналогичные результаты получены в клинике. У некоторых больных с преимущественным поражением канальцев почек отмечены более низкие концентрации в крови сульфалена по сравнению с концентрациями пре-

Таблица 4. Концентрации в крови свободного сульфалена (в мг/л) у больных с заболеваниями почек и у лиц контрольной группы после приема внутрь 1 г препарата

Группа больных	Время исследования, ч			
	4	8	26	50
Больные с заболеванием почек	36	41	36	20
Контрольная группа	55	63	51	41
р	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

парата у больных без заболевания почек (табл. 4). У больных наблюдали достоверное увеличение константы скорости элиминации препарата из крови и уменьшение времени полувыведения (табл. 5). Более быстрая элиминация сульфалена из орга-

Таблица 5. Фармакокинетические параметры свободного сульфалена у больных с заболеваниями почек и у лиц контрольной группы

Группа больных	Параметры				
	$K_{эл} \cdot ч^{-1}$	$T_{50\%} \cdot ч$	$Cl_{поч} \cdot мл/мин$	Выведение с мочой за 50 ч, %	Содержание ацетилированного препарата в моче, %
Больные с заболеванием почек	0,024	30	3,4	29	37
Контрольная группа	0,010	70	0,9	14	56
р	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

низма больных происходит в основном за счет ускоренной экскреции препарата почками: почечный клиренс свободного сульфалена в 4 раза превышает таковой у лиц контрольной группы. У нефрологических больных с мочой выводится в 2 раза больше сульфаниламида, чем у лиц с нормально функционирующими почками. Наблюдаемый эффект большей частью, по-видимому, обусловлен снижением реабсорбции препарата в пораженных почках из первичной мочи в кровь, что приводит к ускорению экскреции препарата с мочой [Яковлев В. П. и др., 1981].

Важным моментом при лечении больных с нарушенной функцией почек является разработка индивидуальных схем лечения с учетом степени нарушения функции почек, свойств препаратов и особенностей их выведения из организма больного, соотношений между терапевтическими концентрациями в крови и уровнями, превышение которого может привести к токсическим проявлениям. Общим принципом медикаментозной терапии при снижении выделительной функции почек является применение

препаратов в дозах и с интервалами, обеспечивающими уровень в крови, соответствующий наблюдаемому у больных с нормально функционирующими почками. Основными ориентирами, на основе которых разрабатывают схемы лечения больных при нарушении функции почек, служат показатели, характеризующие функциональную деятельность почек (концентрация азотистых шлаков в крови, скорость клубочковой фильтрации и др.), а также концентрацию лекарственного средства в крови и скорость его элиминации. Предложены различные формулы, номограммы, по которым определяют дозу препарата. Существуют таблицы, в которых приводятся дозы и интервалы между введением лекарственного средства в зависимости от состояния функции почек. В одной из таблиц, опубликованных D. Höffler (1980), приводятся данные по пенициллинам и цефалоспорином, в другой — по аминогликозидам.

Циркуляция химиотерапевтических препаратов при других заболеваниях

Как видно из изложенного, изменение нормального функционирования органов и систем может существенно влиять на циркуляцию химиотерапевтических препаратов в организме; при этом распределение препаратов нарушается в случае изменения функции органов даже в пределах физиологических колебаний. Более значительные отклонения наблюдаются при выраженной патологии. Естественно, при инфекционных заболеваниях в той или иной степени страдают все функции организма, роль которых в распределении антибиотиков уже обсуждалась. Принимая во внимание, что одним из наиболее постоянных клинических проявлений инфекционного процесса является повышение температуры тела, определенный интерес представляют данные о распределении химиотерапевтических препаратов в этих условиях.

В опытах на кошках и кроликах показано, что при введении α -динирофенола, вызывающего у животных повышение температуры тела на 1,8—3°C, сопровождающееся явлениями интоксикации (вялость, боковое положение, слюнотечение и др.), наблюдается значительное повышение концентрации бензилпенициллина в органах и нарушение резистентности гематоэнцефалического и гематоофтальмического барьера. При гипертермии у кроликов, вызванной введением липополисахарида из *Escherichia coli*, концентрация в крови триметоприма была более низкой, однако при фармакокинетическом анализе существенных различий в константе скорости элиминации, времени полувыведения и константах перехода не отмечали; лишь только объем распределения препарата у кроликов с гипертермией был выше, чем у нормальных животных [Ladefoged O., 1977]. Более мед-

ленное снижение концентраций в крови бензилпенициллина наблюдали у больных в условиях пиротерапии.

Важным патогенетическим звеном инфекционного процесса является бактериальная интоксикация. В опытах на кроликах установлено, что после введения стафилококкового токсина у животных происходит замедление достижения максимальных концентраций бензилпенициллина и стрептомицина в крови; концентрация антибиотика в этом случае в крови и органах находится на более высоком уровне и держится в течение более длительного времени, чем у здоровых животных. Указанные явления объясняются как замедлением всасывания антибиотиков из места введения, так и нарушением выведения их почками (показатель почечного клиренса снижался в результате уменьшения клубочковой фильтрации, особенно канальцевой секреции). Изменения в распределении антибиотиков зависели от тяжести клинической картины. Упомянутое в предыдущем разделе ускоренное выведение долгодействующих сульфаниламидов с мочой у лабораторных животных в условиях экспериментальной стафилококковой интоксикации удается удовлетворительно объяснить угнетением активной реабсорбции препаратов в мембранах клеток эпителия почечных канальцев — процессом, противоположным по направленности канальцевой секреции пенициллинов и цефалоспоринов [Рудзит Э. А. и др., 1977].

На модели острого стафилококкового сепсиса у кроликов отмечено значительное повышение концентрации бензилпенициллина в крови, увеличение более чем в 7 раз $T_{50\%}$, снижение в 15 раз $Cl_{пл.}$ и более чем в 50 раз почечного. У животных снижались также количество экскретируемого с мочой препарата, внепочечный клиренс, уменьшался объем распределения и нарушалось выведение препарата с желчью. При хроническом стафилококковом сепсисе концентрация антибиотиков в крови не отличалась от таковой у здоровых. Другие показатели претерпевали те же изменения, что и при остром сепсисе, но были менее выраженными; исключение составляет внепочечный клиренс, который был выше нормы.

Сходные изменения циркуляции пенициллина отмечены в опытах на крысах с тяжелой пневмококковой инфекцией: у них увеличивается $T_{50\%}$ препарата в крови, уменьшается объем распределения, снижается общий и почечный клиренс, повышается роль внепочечного фактора в элиминации антибиотика; при легкой форме инфекции существенных изменений в циркуляции препарата не установлено.

Изучение распределения тетрациклинов у крыс с пневмококковой инфекцией показало, что циркуляция этих препаратов в принципе изменяется одинаково: наблюдается более медленное достижение максимальных концентраций в крови и органах, антибиотики определяются в организме животных в более высоких концентрациях, остаются в нем в течение более длитель-

ного времени, примерно в 2 раза уменьшается почечная экскреция [Кивман Г. Я., и др., 1968]. Аналогичные изменения в циркуляции антибиотиков при экспериментальной инфекции у животных отмечали и другие исследователи.

У больных туберкулезом циклосерин выделяется из организма быстрее и в меньшем объеме [Степанян Э. С. и др., 1960]. У больных со вспышкой туберкулезного процесса происходило более быстрое нарастание концентрации стрептомицина в крови по сравнению с концентрациями у больных с затуханием и стабилизацией процесса [Карачунский М. А., Дорожка И. Р., 1970]. В острой фазе дизентерийного процесса гентамицин, принятый внутрь, выделялся в количестве 11%, а после затихания процесса — 2% [Nuppegy A. W., Riley M. D., 1969]. В острой стадии ангины концентрация свободной фракции бензилпенициллина в крови была выше, чем в крови здоровых; повышенные концентрации антибиотика было более выражено при среднетяжелом и тяжелом течении болезни, чем при легком. Выделение бензилпенициллина с мочой в острой стадии ангины составляет в среднем 87%, у больных в период реконвалесценции — 52% [Ляшенко Ю. И., 1979].

У детей, больных диабетом, наблюдали более низкие концентрации в крови канамицина, беканамицина и амикацина по сравнению со здоровыми детьми; у больных детей отмечены более низкие концентрации антибиотиков в моче [García G. et al., 1977]. При диабете $T_{50\%}$ карбенциллина в крови детей было короче (33,5 мин) по сравнению с детьми контрольной группы (50,1 мин); установлена обратная зависимость между $T_{50\%}$ антибиотика и скоростью клубочковой фильтрации [Madacsy L. et al., 1976].

У исследуемых, длительно принимавших алкоголь, $T_{50\%}$ доксициклина в крови было короче (10,5 ч), чем в контрольной группе (14,7 ч); экскреция антибиотика с мочой в течение 48 ч у лиц, в прошлом страдавших алкоголизмом, была достоверно ниже (61,2 мг), чем у исследуемых контрольной группы (78,4 мг). Кинетика тетрациклина у больных алкоголизмом не отличалась от таковой у лиц контрольной группы [Neuven P. G. et al., 1976].

У детей с недостаточным белково-калорийным питанием максимальная концентрация левомицетина в плазме определялась позже (через 4—6 ч) и была выше (21,3 мкг/мл), чем у здоровых детей (через 2 ч 17,8 мкг/мл). Препарат определялся в крови дольше при недостаточном питании. Максимальные концентрации антибиотика в моче у детей с недостаточным питанием были снижены и только 35—55% левомицетина находилось в конъюгированной форме (у здоровых детей 75—80%). После лечения в течение 4—8 нед фармакокинетические показатели антибиотика приблизились к таковым у здоровых детей [Menta S. et al., 1975].

Изучение проницаемости гематолабиринтного барьера для стрептомицина, меченного радиоактивной серой, у сенсибилизированных кроликов показало, что в лабиринтной жидкости подопытных животных в отличие от интактных препарат определялся не через 60, а через 30 мин; содержание его через 60 мин было более высоким, чем в контроле. Нарастание концентраций стрептомицина в лабиринтной жидкости происходило не до 4 ч, как в контроле, а до 5—6 ч. Освобождение лабиринтной жидкости от антибиотика у сенсибилизированных кроликов происходило медленнее, чем у контрольных животных [Сагалович Б. М., Сешоков М. В., 1970]. Состояние сенсибилизации или местная анафилактическая реакция не влияли на распределение антибиотиков в крови и органах экспериментальных животных. При выраженной анафилактической или анафилактоидной реакции наблюдались значительные изменения в циркуляции препаратов, которые разбирались выше.

Распределение лекарственных средств может изменяться не только в результате поражений, обусловленных основным заболеванием, но и вследствие побочных реакций лекарственной терапии, например более длительное пребывание бензилпенициллина в крови больных с реакцией Яриша — Герксгеймера или более высокие концентрации антибиотика у больных с сальварсановым дерматитом. Отмечено повышение и ускорение выделения циклосерина у больных, у которых за 1—3 нед до обследования отмечались аллергические реакции в ответ на введение противобактериальных препаратов или кровохарканье.

Глава 4

ПРОНИЦАЕМОСТЬ ТКАНЕВЫХ БАРЬЕРОВ ДЛЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ ПАТОЛОГИИ

Не вызывает сомнений, что проницаемость тканей, образующих полости организма (плевральная, суставная), выполняющих барьерные функции (гематоэнцефалический, гематофтальмический барьер) или, наконец, новообразованных (воспалительная, злокачественная), имеет первостепенное значение для достижения терапевтического действия препарата при локализованной инфекции. В условиях инфекционной патологии проницаемость тканей по сравнению с нормальным состоянием часто резко меняется, причем далеко не однозначно. Характеристика проницаемости тканей зависит от возбудителя инфекции, стадии процесса и препарата, в отношении которого она изучается. Все это, безусловно, по-разному отражается на создании терапевтических концентраций лекарственного препарата в участках, пораженных патологическим процессом. Включение в

настоящую главу некоторых данных, не имеющих прямого отношения к инфекционной патологии, определяется значением их с точки зрения анализа механизма измененной проницаемости тканей при инфекции (асептическое воспаление) или использованием противобактериальных препаратов с целью диагностики главным образом злокачественных опухолей.

Проникновение химиотерапевтических препаратов в асептические и инфекционные очаги воспаления

Проникновение химиотерапевтических препаратов в очаги воспаления необходимо оценивать при лечении очаговых инфекций, а также ряда заболеваний, сопровождающихся возникновением ограниченных нагноительных, казеозных или других образований. Создание концентрации, достаточной для проявления противомикробного действия в участках инфекционного воспаления, представляет собой основу противобактериальной химиотерапии. Присутствие химиотерапевтического средства в асептических очагах воспаления существенно для предупреждения их инфицирования. Важность экспериментального изучения вопроса определяется еще и тем, что по содержанию противомикробных препаратов в крови далеко не всегда можно судить о количестве их в различных тканях и особенно в очагах воспаления.

Анализ данных литературы показывает, что в разные периоды процесса проникновение лекарственного вещества в очаги воспаления происходит неодинаково. Перенос препаратов из крови в ткани облегчается в острой стадии процесса, характеризующейся явлениями гиперемии и отека. В таких очагах создается значительная концентрация препарата с тенденцией к его накоплению вне зависимости от характера воспаления (асептическое или инфекционное).

В некоторых исследованиях, в которых изучали проникновение препаратов в асептические очаги воспаления, авторы отметили возможность создания в них относительно высоких концентраций. Так, бензилпенициллин, ампициллин, оксациллин, канамицин и тетрациклин проникают в соединительнотканную гранулему у крыс, вызванную подкожным введением стерильного марлевого тампона, и в гранулему, вызванную у крыс подкожным введением 10% горчицы в растительном масле [Гейтман И. Я., Кивман Г. Я., 1976]. Более высокое содержание антибиотиков наблюдалось в соединительнотканной гранулеме (табл. 6). Введенный внутримышечно трипсин способствовал повышению концентрации пенициллинов и канамицина в обоих типах гранул. Концентрация тетрациклина в гранулеме повышалась только при его внутрибрюшинном введении. Цефазолин определялся в экссудате гранулемы крыс, вызванной введением кротонного масла, в концентрациях 3,1—5,7 мкг/мл, а цефало-

Таблица 6. Концентрационный градиент (отношение концентрации в грануле к концентрации в сыворотке крови) пенициллинов, канамицина и тетрациклина

Антибиотик	Соединительно- тканная грану- лема	Гранулема, вызванная введением горчицы в растительном масле	
		капсула	экссудат
Бензилпенициллин	$0,88 \pm 0,06$	$0,38 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,02$
Ампициллин	$0,83 \pm 0,07$	$0,46 \pm 0,04$	$0,79 \pm 0,06$
Оксациллин	$0,82 \pm 0,1$	$0,34 \pm 0,03$	$0,4 \pm 0,05$
Канамицин	$0,29 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,03$	$0,23 \pm 0,03$
Тетрациклин	$0,77 \pm 0,05$	$1,73 \pm 0,11$	$1,44 \pm 0,12$

тин — 1,8—0,79 мкг/мл; антибиотики определялись в экссудате в течение значительно более длительного времени, чем в сыворотке крови [Nishida M., Murakawa T., 1977].

В опытах на кроликах с экспериментальной раной цефалоридин содержался в раневой жидкости через 2 ч после внутривенного введения в концентрации, в 3 раза превышающей таковую в крови; в дальнейшем до 6-го часа различие увеличивалось до 20 раз. Препарат оставался в раневой жидкости значительно дольше, чем в крови [Ehrlich H. P. et al., 1973]. Различные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, аминогликозиды) проникают в сгустки фибрина [Barza M. et al., 1974] и в гематому [Kondo S., 1974].

При исследовании содержания бензилпенициллина в раневом экссудате у людей, перенесших операцию на сосудах, установлено, что через 1, 2, 3, 4 и 12 ч после введения 10 000 000 ЕД отношение концентрации антибиотика в раневой жидкости к концентрации в крови составляет 0,61; 2,92; 3,26; 4,82 и 21,7, а после введения 20 000 000 ЕД — 0,4; 1,56; 1,97; 5,1 и 35,4 [Bolb R. et al., 1976]. Максимальная концентрация амоксициллина и ампициллина в раневой жидкости, полученной в результате экскорации кусочка кожи у людей, определялась позже, чем в сыворотке крови; отношение концентрации амоксициллина в раневой жидкости к концентрации в сыворотке крови через 2, 3 и 4 ч составляло 0,25; 0,54 и 0,31, а ампициллина — 0,24; 0,47 и 0,56 [Tan J. S. et al., 1974]. В опытах с бакампициллином, цефалотином и цефепирином также отмечено нарастание со временем концентрационного градиента раневая жидкость/сыворотка крови [Tan J. S., Salstrom S. J., 1979]. В раневом экссудате, полученном при экскорации кусочков кожи, фузидин у здоровых лиц определялся в концентрациях, составляющих 42—28% от содержания в крови, а у больных с миелоидной лейкемией — 0,2—8,6%; максимальные концентрации клиндамицина в раневом экссудате определялись позже, чем в сыворотке крови, и антибиотик на протяжении всего времени исследования

обнаруживался в более низких концентрациях, чем в крови [Raeburn J. A., 1976]. Изучение проникновения стрептомицина в тканевую жидкость кантаридинового пузыря у больных с разными фазами туберкулезного процесса показало, что в фазе вспышки заболевания коэффициент проницаемости препарата значительно выше, чем в фазе рассасывания и стабилизации [Карачунский М. А., Дорожкова И. Р., 1970].

Особенно выражено свойство накапливаться в области патологически измененных тканей у антибиотиков группы тетрациклинов. При помощи флюоресцентного метода отмечено накопление тетрациклинов в тканях, измененных вследствие регенеративных (после переломов костей) и некротических (экспериментальный острый некроз поджелудочной железы) процессов, в окружности язвы желудка и мочевого пузыря, в области инфаркта миокарда, атеросклеротических бляшках, ишемизированных почках и печени, поврежденных неомицином и сулемой, поперечнополосатых мышцах при их ишемии или повреждении в результате механической или электрической травмы. Флюоресценцию тетрациклинов наблюдали во всех тканях, в которых отмечалась тенденция к обызвествлению и образованию камней, а также при минерализации костей, остеомиелите, гипертрофической остеоартропатии и остеоартрите. Отмечено накопление тетрациклинов в местах повреждения миокарда, вызванных постоянной или временной блокадой нисходящей ветви левой коронарной артерии. Свойство тетрациклинов кумулировать в ткани, поврежденной в результате ожога, использовано для уточнения степени последнего [Malek P. et al., 1963, 1964]. В эксперименте на кроликах с искусственно вызванными термическими ожогами показано, что через 1—2 ч после внутривенного введения тетрациклина флюоресцирует вся поверхность ткани с ожогом I степени, а в области ожогов II и III степени флюоресцирует лишь область, граничащая со здоровой тканью. Через сутки после введения антибиотика при ожоге I степени ткань не флюоресцирует, II степени флюоресцирует по всей площади, а при III степени по-прежнему флюоресцирует только пограничная зона. Подобную закономерность наблюдали в клинике.

Тетрациклины проникают в измененные участки кожи при различных заболеваниях ее. Например, тетрациклин и деметилхлортетрациклин после приема внутрь обнаружены у больных с дерматитами непсориатического происхождения только в пораженной коже, причем во многих случаях их концентрация здесь была выше в 10 раз и более, чем в сыворотке [Cullen S. J., Crounse R. G., 1965].

Высокие концентрации антибиотиков и тенденция к кумуляции препаратов установлены также при изучении проникновения препаратов в инфекционные очаги воспаления. В абсцессе, вызванном введением культуры микроорганизмов (стафи-

лококки, пневмококки, кишечная палочка, микобактерии туберкулеза и др.), обнаружены достаточно высокие концентрации препаратов. Отмечено, что стрептомицин проникает в казеозные массы регионарного по отношению к месту заражения лимфатического узла морских свинок достаточно быстро: препарат обнаруживается там через 1 ч после введения. Однако содержание антибиотиков в крови было в 1½—2 раза больше, чем в капсуле, и в 2—3 раза больше, чем в казеозной массе [Архипова О. П., Уварова О. А., 1972].

При экспериментальной очаговой стафилококковой инфекции у кроликов (гайморит и пневмония) содержание канамицина в слизистой оболочке верхнечелюстной пазухи и в ткани инфицированного легкого ниже, но антибиотик определяется дольше, чем в неизмененных тканях [Финогеев Ю. П. и др., 1976]. У крыс с инфицированной *Staphylococcus aureus* или *Escherichia coli* гранулемой концентрации цефазолина и цефалотина в экссудате гранулемы через 30 мин после инфицирования были теми же, что в экссудате стерильной гранулемы; через 24 ч после инфицирования антибиотики обнаруживались в экссудате в более низких концентрациях [Nishida M., Murakawa T., 1977]. Отмечено накопление тетрациклинов в периферических участках мышечной ткани, подвергшейся некрозу в результате введения *Clostridium perfringens*; антибиотики не проникали в отечную жидкость в центре мюнекроза.

У детей с аппендицитом показано, что концентрация ампициллина в червеобразном отростке была ниже, чем в крови и зависела от степени его деструкции: при катаральном аппендиците содержание антибиотика было в 1,5—2,2 раза выше, чем при гангренозном. Содержание ампициллина в отделяемом из послеоперационной раны у детей с аппендикулярным перитонитом составляло в среднем 4,5 мкг/мл и было близким к концентрации антибиотика в крови [Комиссаров И. А., 1978].

Иная картина наблюдается при хронических процессах. Бессосудистые очаги при туберкулезе, образование плотных капсул вокруг абсцессов и каверн создают неблагоприятные условия для проникновения препаратов в очаги воспаления. В зависимости от плотности капсулы бензилпенициллин по-разному диффундирует в полость кисты. При тонкой капсуле в содержимом кисты определяется примерно в 10 раз больше введенного внутривенно антибиотика, чем в содержимом кисты с толстыми стенками; аналогичным образом происходит диффузия бензилпенициллина из полости кисты: при толстой стенке он появляется в крови через 1 ч после введения в полость, а при тонкой — через 30 мин и в гораздо большей концентрации. В экссудате хронической язвы на ноге максимальная концентрация принятого внутрь клиндамицина определялась намного позже (через 3 ч) и была ниже (2,2 мкг/мл), чем в сыворотке крови — 16 мкг/мл через 30 мин [Raeburn J. A., 1976].

Существуют данные о том, что бензилпенициллин с трудом проникает в полость подкожного абсцесса, актиномикомы, абсцесса мозга. Стрептомицин также не проникает в абсцессы, окруженные плотной капсулой; низкие концентрации его обнаруживают в очагах при хроническом воспалительном процессе. Стрептомицин в весьма малых количествах диффундирует в полость каверны легкого, очаги казеозного некроза, полости натечных абсцессов при костно-суставном туберкулезе.

Проникновение химиотерапевтических препаратов в ткани опухолей

Существуют сообщения о способности антибиотиков группы тетрациклинов концентрироваться в опухолевых тканях. Предполагается, что тетрациклины образуют в этих случаях комплексы с двухвалентными катионами, в частности с ионами кальция. Способность тетрациклиновых антибиотиков избирательно накапливаться в тканях, измененных вследствие злокачественного роста, предложена в качестве основы соответствующего метода диагностики опухолей. При обследовании 37 больных раком желудка положительная реакция (флюоресценция тетрациклина) отмечена у 17 из 19 человек, получавших тетрациклин внутрь, и у всех остальных больных, которым антибиотик вводили внутривенно или внутримышечно [Konturek S. et al., 1964]. В контрольной группе, в которую вошли здоровые люди и лица с заболеваниями желудка доброкачественного характера, положительная реакция наблюдалась лишь у 5 из 38. По данным Г. Г. Гитинова (1971), достоверность полученных результатов при проведении тетрациклинового теста, выявленная у больных раком желудка, отмечена в 75% случаев; по мнению автора, этим методом возможно диагностировать почти все разновидности рака желудка, в том числе и на ранних этапах развития опухоли (I—II стадии). Однако существует мнение [Malek P. et al., 1963], что накопление тетрациклиновых антибиотиков в злокачественных опухолях неспецифично и диагностическая ценность этого метода преувеличена.

Свойство тетрациклина кумулироваться в опухолевой ткани было использовано в нейрохирургии для того, чтобы получить возможность визуально отграничить опухоль мозга от здоровой ткани во время операции.

Отмечено избирательное накопление в опухолевой ткани блеомицина у мужчин, страдающих раком полового члена, и у женщин, у которых диагностирован рак шейки матки. При этом препарат отсутствовал в окружающей ткани. Высокие концентрации антибиотика обнаружены в опухолях у животных [Fuji-ta H., Kimura K., 1970].

Высокую концентрацию блеомицина отмечали в опухолевой ткани (15,9 мкг/г) мышей с чешуйчатоклеточной карциномой;

эта концентрация была сопоставима с концентрацией антибиотика в коже животных (17,7 мкг/г). В опытах на мышах с саркомой, вызванной введением 20-метилхолантрена, содержание блеомицина в ткани опухоли (4,5 мкг/г) было намного ниже, чем в коже (26,9 мкг/г). Ткань саркомы инактивировала блеомицин быстрее, чем ткань карциномы [Umezawa H. et al., 1972].

В опухолевой ткани почек больных концентрация карбенициллина была ниже в 3—15 раз, чем в интактной ткани [Ivan E. et al., 1972], концентрация ампициллина в опухолевой ткани легких была в 1½—4 раза ниже, чем в неизмененных участках [Яковлев В. П. и др., 1972].

Проникновение химиотерапевтических препаратов через серозные оболочки

Антибиотики, как правило, плохо или вообще не проникают через неизмененные серозные оболочки. При асептическом или инфекционном воспалении серозные оболочки становятся проницаемыми для антибиотиков: эффективные концентрации препаратов обнаруживают при перикардите, плеврите, перитоните.

Отмечено более высокое содержание бензилпенициллина, метициллина, цефалоридина, гентамицина и стрептомицина в перикардальной жидкости у собак с инфекционным перикардитом. У больного с туберкулезным перикардитом концентрация бензилпенициллина в перикардальной жидкости через 30 мин, 1, 4 и 6 ч после внутримышечного введения 1 000 000 ЕД составляла 3,1; 6,2; 3,1 и 0,8 мкг/мл при содержании в сыворотке крови 12,5; 12; 0,8 и 0,4 мкг/мл. Более высокая концентрация бензилпенициллина в перикардальной жидкости определялась у больных со сниженной функцией почек. Концентрация гентамицина на протяжении 4 ч после внутримышечного введения в дозе 1,7 мг/кг в перикардальной жидкости составляла 4—2,5 мкг/мл (в сыворотке крови — 3,8—1,5 мкг/мл). Концентрация феноксиметилпенициллина в перикардальной жидкости у больных в течение 6 ч равнялась 3,1—0,2 мкг/мл, а в крови — 12,5—0,05 мкг/мл; максимальная концентрация антибиотика в перикардальной жидкости определялась на 1½ ч позже, чем в сыворотке крови [Tan J. S. et al., 1974].

Высокие концентрации антибиотиков обнаруживаются у больных плевритом. Через 30 мин, 1 и 2 ч после внутривенного введения цефазолина в количестве 500 мг концентрация его в плевральной жидкости у больных, страдающих карциномой с поражением плевры, составляла соответственно 36,6; 15,1 и 12,4 мкг/мл, а в сыворотке крови — 76,3; 73,1 и 65,6 мкг/мл; через 1, 2 и 4 ч после внутривенного введения 500 мг концентрация антибиотика в плевральной жидкости и в сыворотке крови со-

ставляла соответственно 9,4; 14,6; 52,8 и 82,7; 42,7; 35,2 мкг/мл [Cole D. R., Pung J., 1977]. Через 1—2 ч после введения последней дозы тобрамицина (в течение 10 дней в суточной дозе 5,1 мг/кг) концентрация антибиотика в плевральной жидкости у больных с эмпиемой составляла 0,3—1,8 мкг/мл, через 6—12 ч — 0,1—4,5 мкг/мл при содержании в сыворотке крови 2—6,3 и 1—6,1 мкг/мл [Hall W. H. et al., 1977]. Высокие концентрации доксициклина и цефуроксима обнаружены в плевральной жидкости больных на 2—3-й день после торакальной операции [Hoffstedt V. et al., 1980].

Достаточно широко исследовано проникновение различных препаратов в асцитическую жидкость в эксперименте и в клинике. В опытах на собаках с асцитом, вызванным наложенным лигатурой на нижнюю полую вену, показано, что отношение максимальных концентраций цефалоридина, цефазолина, цефалотина, канамицина, амикацина, гентамицина, тобрамицина, клиндамицина и метронидазола в асцитической жидкости к максимальным концентрациям в сыворотке крови составляет соответственно 19,1; 25,8; 21,4; 11,3; 17; 19,1; 17,2; 26,9 и 47%; максимальные концентрации в асцитической жидкости цефалотина определялись через 2 ч, канамицина — через 3 ч, клиндамицина — через 5 ч, других препаратов — через 4 ч. Отмечен параллелизм показателя проникновения препаратов в асцитическую жидкость и $T_{50\%}$ элиминации их из сыворотки крови [Gedding D. N. et al., 1976]. Отношение концентрации бензилпенициллина, ампициллина, оксациллина, канамицина и тетрациклина в перитонеальной жидкости крыс с воспалением брюшины, вызванным введением в брюшную полость скипидара, составляет соответственно 0,27; 0,25; 0,28; 0,91 и 1,66 [Гейтман И. Я., Кивман Г. Я., 1976].

У больных с генерализованным перитонитом концентрация тобрамицина в перитонеальной жидкости через 1 ч после введения последней дозы (10-дневное введение в суточной дозе 5,1 мг/кг) составляла 0,4—6,2 мкг/мл, через 3—4 ч — 2,1—10,8 мкг/мл, через 7—12 ч — 2,5—5,4 мкг/мл при содержании препарата в сыворотке крови 3,3—11,5; 3,6—13,6 и 2,5—5,5 мкг/мл [Hall W. H. et al., 1977]. Концентрация ампициллина в выпоте из брюшной полости у детей с перитонитом аппендикулярного происхождения близка к концентрации антибиотика в сыворотке крови [Комиссаров И. А., 1978]. У женщин с сальпингитом после внутривенной инфузии в течение 30 мин отношение концентрации доксициклина в перитонеальной жидкости к концентрации в сыворотке крови на протяжении 5 ч колебалось от 0,6 до 1,0, составляя в среднем 0,78 [Anderson K. et al., 1976].

Большое значение для проницаемости серозных оболочек имеет стадия воспалительного процесса. Чем продолжительнее процесс, тем меньше проникает антибиотик через серозные обо-

лочки. Стрептомицин быстро и в достаточной степени поступает в плевральную полость в острой фазе развития серозного плеврита, в фазе стабилизации процесса антибиотик определяется в экссудате лишь в минимальной лечебной концентрации, а при эмпиеме плевры он вообще не обнаруживается. У больных серозным плевритом стрептомицин проникает в плевральную полость при содержании его в крови в количестве 20 ЕД/мл. При гнойном плеврите найти препарат в плевральном содержимом не удается. При введении антибиотика непосредственно в полость проникновение его в кровь через воспаленные серозные оболочки также зависит от стадии воспалительного процесса. Чем меньше давность плеврита или искусственного пневмоторакса, тем быстрее и интенсивнее стрептомицин переходит в кровь, и, наоборот, чем больше давность плевральных изменений, тем дольше антибиотик сохраняется в плевральном экссудате, что особенно характерно для эмпиемы плевры.

Высокая концентрация антибиотика в плевральном экссудате после однократного введения, по данным некоторых исследователей, у больных пневмоплевритом, продолжительность которого составляет менее 2 лет, сохраняется до 24—36 ч, а с давностью заболевания более 3 лет — 2 сут, у больных гнойным плевритом с давностью заболевания более 3 лет — до 4—5 сут, а у некоторых из них — до 6—7 сут.

Проникновение химиотерапевтических препаратов через синовиальные оболочки

Антибиотики обычно в весьма малых количествах проникают через неизмененные синовиальные оболочки. Проницаемость повышается при воспалительных или других патологических изменениях в области суставов.

При воспалении суставов концентрация антибиотиков в синовиальной жидкости составляет 10—50%, а в некоторых случаях — и до 100% по отношению к содержанию в крови. Например, если концентрация бензилпенициллина в крови у больных с артритом составляет 12,3—100 мкг/мл, то в синовиальной жидкости она равна 1,6—25 мкг/мл [Drutz D. J. et al., 1967]. Концентрация ампициллина в синовиальной жидкости у больных после двухдневного приема в суточной дозе 2 г через 2 ч после последнего приема равнялась в среднем 1,8 мкг/мл, а через 3,5—7 ч — 0,68 мкг/мл; концентрация антибиотика в эти же сроки в сыворотке крови равнялась 2,92 и 0,75 мкг/мл. Через 2 ч отношение концентрации ампициллина в синовиальной жидкости к концентрации в крови составляло 1:1—1:5, а в более поздние сроки — 1:2—4:1. Через 1—2 ч после последней инъекции канамицина (антибиотик вводили в течение 2 сут в дозе 15 мг/кг в день) концентрация в синовиальной жидкости равнялась 16 мкг/мл, в сыворотке крови — 18 мкг/мл, а отношение

концентраций составило 1:1, 1:2 и 2:1 [Васиоссо Е. А., Пес Р. Л., 1971]. Через 1 ч после внутривенного введения 1 г цефалотина концентрация его в синовиальной ткани у больных с заболеванием суставов составляла в среднем 2,4 мкг/г, оксациллина — 1,8 мкг/г, метициллина — 1,9 мкг/г; в крови в эти же сроки концентрация препаратов составляла 11,9; 18,9 и 17,1 мкг/мл [Fitzgerald R. H. et al., 1978]. По данным G. Besard с соавт. (1980), доксициклин содержался в синовиальной жидкости в концентрациях, составляющих 11—75% по отношению к содержанию в крови.

Проницаемость гематоэнцефалического барьера для химиотерапевтических препаратов

Известно, что гематоэнцефалический барьер непроницаем для большинства антибиотиков, применяемых в терапевтических дозах. При использовании антибиотиков в дозах, значительно превышающие терапевтические, возможно их проникновение в спинномозговую жидкость. Следует учесть, что у детей раннего возраста и у лиц в возрасте старше 60 лет отмечается тенденция к повышению проницаемости барьера. Сопоставление концентрации метициллина у детей и взрослых, больных менингитом, проведенное Н. Я. Покровской и М. Ф. Кутерницкой (1970), показало, что концентрация препарата в спинномозговой жидкости при повторных инъекциях у взрослых меньше, чем у детей. Наряду с этим имеются данные, свидетельствующие об отсутствии разницы в степени проникновения антибиотиков через гематоэнцефалический барьер: концентрация левометицина в спинномозговой жидкости у новорожденных, младенцев и детей раннего возраста в течение 1-й недели лечения составляла соответственно 64,5; 61,2 и 64,1% от содержания в сыворотке крови [Windorfer A., Pringsheim W., 1977].

Факторы, способствующие увеличению концентрации антибиотиков в крови, повышают возможность проникновения препаратов в спинномозговую жидкость. Так, внутрибрюшинное введение пробеницида в дозе 200 мг/кг увеличивало степень проникновения бензилпенициллина в спинномозговую жидкость с 2,6 до 35,4% [Spector R., Lorenzo A. V., 1974].

Клинические наблюдения и экспериментальные работы на животных свидетельствуют о том, что при менингитах различной этиологии противобактериальные препараты определяются в спинномозговой жидкости в бактериостатических концентрациях после применения их в терапевтических дозах.

В опытах на кроликах с воспалением мозговых оболочек, вызванным различными видами бактерий (α -, β - и γ -стрептококки, пневмококк, менингококк и стафилококк), наиболее высокие концентрации бензилпенициллина в спинномозговой жидкости наблюдали при менингитах, вызванных β -стрептококком, а в

тканях мозга — β -стрептококком, менингококком и пневмококком. Другие исследователи [Соболев В. Р., Покровский В. И., 1963], наблюдая высокие концентрации тетрациклина (20—50% от содержания в сыворотке крови) в спинномозговой жидкости больных, не установили зависимости между менингитом различной этиологии и проницаемостью гематоэнцефалического барьера; концентрация антибиотика в спинномозговой жидкости зависела только от дозы препарата. Концентрация антибиотиков в спинномозговой жидкости у больных менингитом зависит от концентрации препаратов в крови. При концентрации цефамандола в сыворотке крови людей в среднем 80,7 мкг/мл средняя концентрация антибиотика в спинномозговой жидкости равна 3,35 мкг/мл; при концентрациях антибиотика в крови 10—20, 5—10 и ниже 5 мкг/мл препарат обнаруживался в спинномозговой жидкости в концентрациях 1,01; 0,94 и 0,34 мкг/мл соответственно. Показатель проникновения цефамандола в спинномозговую жидкость увеличивался по мере снижения его концентрации в крови [Korzeniowski O. M. et al., 1978]. Через 2 ч после приема внутрь 1 г амоксициллина концентрация в сыворотке крови у больных туберкулезным менингитом колебалась от 4,2 до 23 мкг/мл, в спинномозговой жидкости — от 0,1 до 1,5 мкг/мл (показатель проникновения в спинномозговую жидкость равен 0,9—21,1%); при внутривенном введении 2 г концентрации амоксициллина в крови через 1½ ч составляла 15—66 мкг/мл, через 4 ч — 2—10,2 мкг/мл, в спинномозговой жидкости — соответственно 2,9—40 и 2,6—27 мкг/мл, а показатель проникновения антибиотика в спинномозговую жидкость в эти сроки равнялся 8—93 и 47—47,5% [Strausbaugh L. J. et al., 1978]. Проникновение препаратов в спинномозговую жидкость зависит от стадии воспалительного процесса. Концентрация ампициллина в спинномозговой жидкости больных менингитом в острый период составляет в среднем 6,8% от содержания в крови, а в период реконвалесценции — 2,6%. Концентрация бензилпенициллина в спинномозговой жидкости в острый период заболевания составляла 2,4—9%, а в период реконвалесценции — 0,78—3,6% [Антонова Л. Н., Тимина В. П., 1976]. По данным L. Drobnic с соавт. (1977), у больных с острым менингитом средняя концентрация фосфомицина в сыворотке крови составляла 65,2 мкг/мл, а в спинномозговой жидкости — 10,9 мкг/мл, у больных в стадии ремиссии — соответственно 83,58 и 9,63 мкг/мл, у вылечившихся от менингита больных — 66,45 и 4,95 мкг/мл, концентрации антибиотика в спинномозговой жидкости равнялись 16,7; 11,5 и 7,4% от содержания его в крови. У больных паротидным менингитом проникновение фосфомицина в спинномозговую жидкость было выше в острую фазу воспаления мозговых оболочек, при выздоровлении или затихании процесса; зависимость проникновения антибиотика в спинномозговую жидкость от фазы процесса не установлена у больных

менингококковым менингитом [Llogens J. et al., 1977]. Показана зависимость показателя проникновения цефамандола в спинномозговую жидкость от содержания в ней белка и глюкозы; корреляции между содержанием цефамандола в спинномозговой жидкости и плеоцитозом не выявлено [Korzeniowski O. M. et al., 1978]. У больных, получавших карбенициллин в суточной дозе 200 мг/кг средняя концентрация его в спинномозговой жидкости составляла 0,65; 1,3 и 9,1 мкг/мл при концентрации белка в спинномозговой жидкости соответственно ≤ 74 , ≥ 75 и ≥ 200 мг/100 мл, а у больных, получавших ампициллин — 0,45; 2,2 и 13,8 мкг/мл; при лечении этими антибиотиками в суточной дозе 400 мг/кг концентрация его в спинномозговой жидкости повышалась [Overturf G. D. et al., 1977].

Степень проникновения препаратов в спинномозговую жидкость зависит от величины их связывания белками крови. В опытах на кроликах показано, что цефалоспорины, связывающиеся белками крови менее 50% (цефалоридин, цефакетрил и цефрандин), содержатся в крови в концентрации, составляющей 16,6; 7,2 и 7% от концентрации в сыворотке крови, а антибиотики, имеющие показатель связывания выше 50% (цефазолин, цефамандол и цефалотин), проникают в спинномозговую жидкость в меньшей степени [Sande M. E. et al., 1978]. При почечной недостаточности отмечено значительное повышение концентрации ампициллина в спинномозговой жидкости, а показатель проникновения антибиотика в нее увеличивается у больных с менингитом без почечной недостаточности [Iwarson S. et al., 1978]. У больных с асептическим менингитом концентрация цефокситина в спинномозговой жидкости была ниже чувствительности метода (1,56 мкг/мл) у 11 из 12 больных, а у больных бактериальным менингитом концентрация его на 1-й, 3-й и 10-й день лечения составляла в среднем 3,3; 4,7 и 2,9 мкг/мл [Humbert G. et al., 1980].

Операции на мозге, травмы черепа могут повышать проницаемость гематоэнцефалического барьера.

При различных видах шока (анафилактический, травматический, турникетный, геморрагический) нарушается проницаемость гематоэнцефалического барьера для бензилпенициллина и тетрациклинов. При экспериментальной стафилококковой интоксикации у кроликов бензилпенициллин в ткани мозга обнаружен даже после внутримышечного его введения в дозе 10 000 ЕД/кг.

Различные лекарственные средства могут изменять проницаемость гематоэнцефалического барьера для противобактериальных препаратов. В опытах на кураризированных кроликах (кураризацию проводили внутривенным введением галламина триэтиодида) показано, что после внутривенного введения бензилпенициллина в дозе 6 г/кг концентрация его в спинномозговой жидкости через 1 ч составляла 85,3 мкг/мл, оксациллина —

19,2 мкг/мл, ампициллина — 27,8 мкг/мл при содержании в спинномозговой жидкости интактных кроликов 2,2; 3,6 и 0,5 мкг/мл; галламин не влиял на концентрацию антибиотиков в сыворотке крови животных, которая у подопытных и контрольных кроликов составляла соответственно 621 и 708, 591 и 656, 347 и 405 мкг/мл [Kolb R. et al., 1976]. Применение кофеина и эуфилина при менингококковом менингите в эксперименте и клинике приводит к повышению концентрации бензилпенициллина в спинномозговой жидкости и мягких мозговых оболочках [Иванов К. С., Веровая А. В., 1977]. Фуросемид повышал содержание бензилпенициллина в спинномозговой жидкости кроликов с экспериментальным менингитом, особенно при выраженном воспалительном процессе в мягких мозговых оболочках; диуретик повышал концентрации бензилпенициллина в спинномозговой жидкости у больных менингококковым менингитом [Иванов К. С. и др., 1977].

В работе R. W. A. Barling и J. B. Selkon (1978) приведены сводные данные о проникновении химиотерапевтических препаратов через гематоэнцефалический барьер.

Проницаемость гематофтальмического барьера для химиотерапевтических препаратов

При парентеральном применении препаратов в дозах, обеспечивающих высокую концентрацию их в крови, или при местном применении они могут быть обнаружены в тканях глазного яблока [Майчук Ю. Ф., 1973]. Однако лекарственные средства плохо проникают в глубокие слои, например в стекловидное тело. Даже при местном применении, обеспечивающем более высокую концентрацию препаратов в тканях глазного яблока; их не всегда можно обнаружить в стекловидном теле.

Воспалительные процессы в глазном яблоке сопровождаются повышением проницаемости гематофтальмического барьера.

При экскорации эпителия роговицы у кошек содержание примененного местно бензилпенициллина в тканях глазного яблока увеличивается неравномерно: в роговице — в 6—18 раз, хрусталике — в 2—6 раз, стекловидном теле — в 1½ раза или вообще не повышается. При скарификации эпителия роговицы глаза кроликов тетрациклин после внутривенного введения обнаруживается в роговице и стекловидном теле только пораженного глаза в случае, если антибиотик был использован в дозе 150—200 мг. При субконъюнктивальном введении тетрациклина в дозе 10 мг через 1—4 ч в роговице интактного глаза содержалось 2—23 ЕД/мл препарата, а в скарифицированной роговице — 13—88 ЕД/мл; концентрация в водянистой влаге составляла соответственно 1—6 и 0,7—37 ЕД/мл. Более высокая концентрация тетрациклина в тканях скарифицированного глаза обнаружена также после применения препарата в виде инстилляций:

при экспериментальном воспалении глаза у кроликов содержание неомидина во влаге передней камеры составляло 5,89 мкг/мл, а во влаге передней камеры здорового глаза — 0,84 мкг/мл. Высокая концентрация метициллина обнаружена у кроликов в стекловидном теле глаза с асептическим воспалением, вызванным ожогом роговицы соляной кислотой, при субконъюнктивальной или ретробульбарной инъекции препарата. На этой же модели показано хорошее проникновение гентамицина в стекловидное тело при введении антибиотика под конъюнктиву, ретробульбарно и внутримышечно [Щекотова И. Г., 1976].

У кошек с нейропаралитическим кератитом, вызванным перерезкой тройничного нерва, содержание бензилпенициллина во всех тканях глаза значительно возрастает по сравнению со здоровым, однако и в этом случае хрусталик и стекловидное тело содержат намного меньше антибиотика. Если при кератите содержание бензилпенициллина во влаге камеры увеличивается в 9 раз, то в хрусталике и стекловидном теле оно повышается только в 2—3 раза. У 8 больных с тяжелым придоциклитом средняя концентрация доксициклина в жидкости передней камеры глаза через 2 ч после приема 100 мг препарата составляла 0,82 мкг/мл, а у 2 больных с внутриглазной меланомой — 0,27 и 0,51 мкг/мл; концентрация антибиотика в крови у этих больных была соответственно равна 2,74; 5,4 и 7,7 мкг/мл [Krause U. et al., 1972].

Глава 5

СВЯЗЫВАНИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ СЫВОРОТКОЙ КРОВИ И ТКАНЯМИ

Циркуляция химиотерапевтических препаратов в организме в значительной мере определяется степенью и характером их взаимодействия с биологическими субстратами крови и органов. Можно выделить по крайней мере три далеко не однозначных аспекта проблемы взаимодействия препаратов с кровью и органами, а именно влияние на: 1) — всасывание лекарственных веществ из места введения; 2) — содержание в крови, проникновение в ткани и инактивацию; 3) — выделение из организма.

Всасывание антибактериальных препаратов в кровь тормозится, если они находятся в связанном состоянии. С этой целью некоторые исследователи предложили вводить антибиотики с аутокровью или в масляном растворе, сорбирующем препараты.

Значительная количественная разница в связывании химиотерапевтических препаратов белками крови может существенным образом влиять на величину концентрации свободного пре-

парата в крови. Если не принимать во внимание другие показатели, определяющие количество препарата в крови (диффузия в различные органы, проницаемость барьеров, стабильность в данных условиях и др.), то более высокие концентрации должны создавать соединения с низким показателем связывания.

Знание количественных показателей связывания какого-либо препарата еще не достаточно для того, чтобы судить о распределении его в организме, являющемся одним из факторов, определяющих антибактериальное действие. Необходимо иметь представление о характере связывания, т. е. о способности комплекса препарата с белком диссоциировать, высвобождая активное соединение. Если показатели связывания изучаемого препарата высоки, но комплекс его с белком легко диссоциирует в организме, то препарат может иметь определенное преимущество перед другими, обладающими малым показателем связывания, но активность которых теряется в результате их инактивации. В связи с этим обратимое связывание является положительным фактором с точки зрения химиотерапии, вызывающим пролонгацию циркуляции препаратов в организме. Другими словами, снижение в результате связывания концентрации препаратов в тканях и органах в известной мере компенсируется пролонгированной циркуляцией в организме. Химическое превращение или разрушение, наоборот, сокращает время циркуляции препаратов в организме.

Имеются многочисленные данные о том, что связывание химиотерапевтических препаратов белками крови в подавляющем большинстве случаев — процесс обратимый. Так, например, для изучения обратимости комплекса белок сыворотки крови — сульфаниламид был использован метод равновесного диализа, в котором производили смену внешней камеры с ее содержимым. При 5—8-кратной смене камеры из комплекса с белком сыворотки человека и кролика выделяли 90% и более связанного сульфамонетоксина, сульфацидазина, сульфадиметоксина, сульфалена и фаназила. Количественные показатели диссоциации, как и процесс связывания, зависели от концентраций сульфаниламидов в сыворотке [Неугодова Н. П. и др., 1977; Бобров В. И., Яковлев В. П., 1978].

Проникновение данного соединения из крови в ткани и проницаемость барьеров снижается при повышении показателя связывания, так как способностью к диффузии обладает только свободная фракция препарата. Например, была установлена зависимость между содержанием пенициллинов в спинномозговой жидкости и степенью их связывания белками крови. Препараты, проникая в различные органы и ткани, могут вступать во взаимодействие с биологически активными компонентами последних. Присутствие в органах биологически активных веществ, в том числе тканевых белков, предопределяет возможность связывания

ими химиотерапевтических препаратов. В то же время присутствие в некоторых органах большого количества ферментов не исключает возможности разрушения лекарственных веществ. И в том и в другом случае активность препаратов будет снижаться, причем во втором случае необратимо.

Важную роль играет связывание препаратов белками крови и для почечной экскреции. Известно, что в клубочках почек фильтруется только не связанная белками часть препарата. В связи с этим чем больше связывается препарат белками крови, тем он медленнее выделяется почками при помощи клубочковой фильтрации. Естественно, это относится к препаратам, экскретирующимся в основном путем клубочковой фильтрации. Так, было установлено, что для тетрациклинов эффект пролонгации обусловлен тем, что их выведение почками осуществляется в основном путем фильтрации в клубочках, а для пенициллина, выводящегося канальцами, влияние связывания не будет столь выраженным.

В связи с тем что клубочковая фильтрация определяется показателем связывания препаратов, а канальцевая секреция не зависит от величины связывания белками, то на первый процесс можно влиять, только изменяя протейнсвязанную часть, а на канальцевую секрецию путем одновременного введения других препаратов, блокирующих эту функцию [Portwich F., Büttner H., 1966].

Мы не касаемся других вопросов, весьма важных, но представляющих специальный интерес, а именно математического моделирования процесса связывания препаратов белками крови, роли белкового связывания при моделировании фармакокинетики, молекулярных механизмов связывания и др. [Соловьев В. Н., 1973; Маркович М. Н., и др., 1977; Фирсов А. А. и др., 1979].

Количественные показатели связывания химиотерапевтических препаратов сывороткой крови и роль некоторых факторов, определяющих этот процесс

Существует большое число работ, посвященных определению количественных показателей связывания химиотерапевтических препаратов. Еще больше работ, в которых авторы лишь констатируют, связывается или не связывается препарат сывороткой крови, снижает или не снижает он свою активность в ее присутствии.

Степень связывания, определяемая при использовании даже одних и тех же методов исследования, по данным разных авторов, различна для одних и тех же антибиотиков. Например, показатели связывания бензилпенициллина, установленные с

помощью метода равновесного диализа, колебались от 28,2 до 66,7%, тетрациклина — от 24 до 56%, хлортетрациклина — от 48 до 71,4% и др. Следует, однако, отметить, что в отношении полусинтетических пенициллинов эти расхождения менее выражены, что, возможно, связано с совершенствованием методической техники и ее унификацией.

Антибиотики разных групп иногда весьма существенно отличаются друг от друга по степени связывания белками крови. Например, макролиды и аминогликозиды или вообще не связываются или связываются незначительно. В то же время антибиотики группы пенициллина или тетрациклина имеют, как правило, высокий показатель связывания.

Существенная разница в показателях связывания наблюдается даже для препаратов, близких по своему химическому строению. Например, у ампициллина показатель связывания 10—31,5%, а у другого представителя группы полусинтетических пенициллинов — диклоксациллина — 83—97%. Окситетрациклин связывается белками крови на 20—30%, а метациклин на 78—95%. Более того, существуют различия в связывании белками крови у антибиотиков, отличающихся друг от друга только на группу CH_2 (феноксикалпенициллины) или наличием или отсутствием атома хлора (изоксазолилпенициллины). Эти примеры свидетельствуют, что даже небольшие изменения в химическом строении препаратов находят свое отражение в показателях связывания их белками сыворотки крови.

Величина связывания препарата белками в определенной мере зависит от его исходной концентрации. Известно, что процесс комплексообразования антибиотика с белком носит адсорбционный характер. С увеличением концентрации препарата показатель связывания остается постоянным до тех пор, пока не наступит «насыщения» белков. В дальнейшем, несмотря на увеличение абсолютного количества связанного антибиотика, процент связывания снижается. При этом «емкость» сывороточных белков весьма велика и «насыщение» их происходит в большинстве случаев при концентрациях, намного превосходящих если при обычно применяемых дозах препарат в достигнутой концентрации не может полностью «насытить» белки, то при малых дозах антибиотиков (10—20 млн. ЕД и более) концентрация их в крови может превысить предел «насыщения» сывороточных белков.

Количественные показатели связывания химиотерапевтических препаратов в значительной степени зависят от видовой принадлежности белков [Климов А. Н., 1973; Bennett J. V., Kirлин связывается сывороткой крови человека на 43,4%, лошадиной сывороткой — на 21% и бычьей — на 27,3%, феноксиме-

тилпенициллин — соответственно на 68,7, 39,4 и 51,2%, метициллин — на 17,7, 10,2 и 4,5% и ампициллин — на 17, 7,9 и 17,15%. По данным G. N. Rolinson и R. Sutherland (1965), показатели связывания бензилпенициллина сывороткой крови человека, лошади, овцы, кролика и теленка равны соответственно 51, 41, 30, 35 и 37%, а клоксациллина — 91, 70, 80, 78 и 75%.

Сывороткой крови разной видовой принадлежности сульфаниламиды связываются также в неодинаковой степени. Это объясняется разным содержанием в ней альбуминов. Степень связывания сывороткой крови сульфазина в зависимости от ее видовой принадлежности увеличивается в следующем порядке: мышь, собака, крупный рогатый скот, кролик, крыса и человек. Сыворотка крови человека связывает сульфаниламиды пролонгированного действия в разной степени, например, сульфазин — на 50%, а сульфаметоксидин — на 75%. Некоторые длительно действующие препараты почти полностью связываются белками. Установлено, что в ряде случаев сывороткой крови больных препараты связываются в меньшей степени, чем сывороткой крови здоровых людей. Возможными причинами этого являются снижение концентрации альбумина, измененный состав аминокислот и повышенное содержание билирубина в крови. Выведение препаратов практически не зависит от адсорбции их альбумином. Существует зависимость между способностью сульфаниламидов связываться белками, их диффузией в ткани и терапевтическим действием [Неугодова Н. П. и др., 1979].

В некоторых случаях исследователи не находили существенной разницы в связывающей способности различных сывороток. Так, например, было показано, что связывание тетрациклина, хлортетрациклина и диметилхлортетрациклина было примерно одинаковым плазмой как человека, так и собак. То же было установлено в отношении сыворотки человека и быка применительно к метициллину и новобиоцину. Сходство показателей связывания препаратов человеческой и бычьей сывороткой позволило некоторым авторам рекомендовать использовать бычью сыворотку в качестве растворителя для стандарта при определении активности антибиотиков в крови. С другой стороны, было показано, что 5% альбумин крови человека связывает феноксиметилпенициллин, оксациллин и клоксациллин в более высокой степени, чем 7% бычий альбумин. Различия в показателях связывания бычьей и человеческой сывороткой бензилпенициллина свидетельствуют о недостаточной обособанности использования для определения содержания антибиотиков в крови человека и различных видов животных метода разведения стандартного ряда бычьей сывороткой. Видовые различия в показателях связывания могут быть не только количественными, но и качественными. Это особенно относится к кроличьей сыворотке [Kupin С. М., 1965]. В связи с тем что белки крови являются основными связывающими компонентами сыворотки, снижение

или увеличение их концентрации может отражаться на показателях связывания ими химиотерапевтических препаратов.

Наряду с этим существуют данные, свидетельствующие о том, что диапазон снижения концентрации белка, вызывающий снижение показателя связывания, не всегда одинаков и, по-видимому, зависит от исследуемого препарата. Так, уменьшение абсолютного количества альбумина в растворе в 4 раза не влияло на показатель связывания новоблоцина (4,3% раствор связывал антибиотик на 76,7%, а 1,1% раствор — на 73,4%).

Индивидуальные колебания в связывании лекарственных веществ могут зависеть как от содержания альбуминов или других белковых фракций в крови, так и от присутствия различных веществ, в том числе и лекарственных. Из сравнительно немногочисленных работ, посвященных этому вопросу, следует упомянуть исследования G. N. Rolinson и R. Sutherland (1965). Авторы получали сыворотку от здоровых лиц и определяли связывание ею препаратов методом ультрафильтрации: через 1 нед исследование повторяли вновь. Установлены заметные различия в связывании бензилпенициллина у разных лиц, а также у одного и того же лица, при повторном исследовании. Связывание антибиотика в 1-й день исследования колебалось от 43 до 52,5%. на 2-й день — от 50,5 до 59%, через 1 нед — от 58 до 66,5% и при повторном исследовании — от 59,5 до 65%. Колебания у одного и того же лица при исследовании через день составляли от 0 до 8,5%, а при исследовании через 1 нед — от 6,5 до 15,5%. По данным Г. Я. Кивмана и И. Я. Гейтмана (1972), колебания связывания бензилпенициллина индивидуальными сыворотками здоровых доноров составляли 14%, метициллина — 16%, тетрациклина — 14%.

Качество сыворотки (ее физико-химические показатели, значение рН, длительность и условия хранения и др.) может существенным образом влиять на ее способность связывать лекарственные средства. При хранении рН сыворотки повышается вследствие потери углекислоты. Значение рН свежей сыворотки крови человека составляет 7,4, а через несколько дней хранения в холодильнике оно повышается до 8,0. Длительность хранения сыворотки сопровождается снижением ее связывающей способности.

Денатурация белков плазмы существенным образом изменяет связывающую способность сыворотки. Л. М. Якобсон и соавт. (1967) изучала влияние нормальной сыворотки и прогретой в течение 30 мин при 56°C на активность антибиотиков. Авторы добавляли его в количестве 1—50 ЕД к нормальной сыворотке морских свинок; при добавлении его к прогретой сыворотке активность антибиотика составляла 15—23% от исходной. Подобные результаты отмечены и в опытах с бензилпенициллином. Способность прогретой сыворотки связывать активность неоми-

цина и мономицина увеличивалась: в опытах с нормальной сывороткой активность неомицина была почти вдвое, а активность мономицина почти втрое выше, чем в опытах с прогретой сывороткой.

Компоненты крови, связывающие химиотерапевтические препараты

Как уже было показано, большинство химиотерапевтических препаратов вступает в соединение с белками. При этом роль различных белковых компонентов крови в связывании препаратов неодинакова. Большинство исследователей, используя различные методы, показали, что основной белковой фракцией, ответственной за связывание большей части антибиотиков, является альбумин.

Еще в 1945 г. с помощью метода равновесного диализа было установлено, что бензилпенициллин вступает в соединение с сывороточным альбумином. Дальнейшие исследования, проведенные с помощью различных методов, подтвердили эти данные. При использовании методов электрофореза на бумаге и ауторадиографии было установлено, что радиоактивный пенициллин локализуется во фракции альбуминов. Подобные данные получены при использовании обычного бензилпенициллина. В опытах с белковыми фракциями было показано, что γ -глобулин не связывает пенициллин, а 5% раствор альбумина связывает пенициллин в тех же количествах, что и нативная сыворотка (45,6%); в среднем с 1 мг альбумина связывается 0,94 ЕД пенициллина. Было установлено, что молекула альбумина связывает две молекулы пенициллина, при этом молекула альбумина лошадиной сыворотки может связать максимально 17 молекул пенициллина. Полусинтетические пенициллины так же, как бензилпенициллин, связываются альбумином сыворотки крови [Гейтман И. Я., Кивман Г. Я., 1970].

С помощью электрофореза было показано, что распределение антибиотиков группы тетрациклинов совпадает с распределением фракции глобулинов крови. Однако при сочетанном использовании электрофореза и равновесного диализа с применением отдельных белковых фракций было установлено, что тетрациклин и хлортетрациклин связываются альбумином и γ -глобулином, а окситетрациклин — альбумином крови. Из общего количества хлортетрациклина, связанного компонентами плазмы, 85% связывается альбумином. Изучением количественных показателей связывания новобиоцина различными белками сыворотки крови человека с использованием метода равновесного диализа установлено, что, кроме альбумина, препарат связывают и другие фракции. Показано, что 4,3% раствор альбумина связывает новобиоцин на 76,7%; 1,1% раствор альбумина — на 73,4%, γ -глобулин — на 37,8%; β -глобулин — на 20,5%; α - и

β -глобулины — на 49,5%, смесь глобулинов — на 66,2%, нативная сыворотка крови человека — на 73,6% и все белки — на 75,9%.

Левомицетин, стрептомицин и дигидрострептомицин образуют комплексы с альбумином и α - и β -глобулином [Кивман Г. Я. и др., 1970]. Существуют данные, свидетельствующие, что альбумин крови связывает неомицин и мономицин. С помощью препаративного электрофореза на бумаге и его пересекающего метода было установлено взаимодействие мономицина с фракцией γ -глобулинов. Полимиксин и неомицин образуют комплексы с альбумином и γ -глобулином.

Леворин и нистатин в большей степени связываются альбумином, чем глобулинами: в присутствии 4,3% раствора альбумина активность их снижалась на 43 и 33,5%, а в присутствии 2,5% раствора глобулинов — на 11 и 7,5%.

Влияние связывания химиотерапевтических препаратов сывороткой крови на их противобактериальную активность

Терапевтическая активность противобактериальных препаратов при чувствительности возбудителя инфекции к ним находится в прямой зависимости от их активной концентрации в органах и тканях. Связывание препаратов белками крови приводит к снижению активной концентрации, действующей на возбудителя, так как связанная часть препарата не обладает противомикробным действием. В зависимости от степени связывания препаратов белками крови происходит снижение его активной концентрации. Изучение противомикробной активности химиотерапевтических препаратов в присутствии сывороточных белков показало, что минимальная бактериостатическая концентрация повышается параллельно степени связывания белками. Было установлено, что в присутствии 50% сыворотки человека минимальная тормозящая концентрация феноксиметилпенициллина в отношении *Staph. aureus* spec. (1951) снижается на 65%, бензилпенициллина — на 47%, фенетициллина на 74%, пропициллина — на 81%, метициллина — на 40%, а в отношении *Staph. aureus* 209-P — соответственно на 70, 75, 80, 88 и 25%. По другим данным, минимальная тормозящая концентрация бензилпенициллина в присутствии сыворотки крови снижается в 2 раза, феноксиметилпенициллина и фенетициллина — в 4 раза, пропициллина и феноксибензилпенициллина — в 8 раз и клоксациллина — в 16 раз; активность ампициллина и местициллина не изменяется. Отчетливая зависимость между величиной связывания препарата и снижением его активности в присутствии сыворотки крови видна на примере изоксазолилпенициллинов: при добавлении 25% сыворотки крови человека активность оксациллина в отношении 6 штаммов стафилококков снижалась в

2—4 раза, клоксациллина — в 4 раза и диклоксациллина — в 4—8 раз [Knoft T. et al., 1965].

Существует прямая зависимость между снижением противобактериальной активности препаратов в сыворотке и количеством связанного препарата, установленным методом ультрафильтрации: активность бензилпенициллина, феноксиметилпенициллина, фенетициллина, пропициллина и клоксациллина в жидкой питательной среде составляет соответственно 0,02; 0,017; 0,045; 0,055 и 0,21 мкг/мл, в присутствии 95% сыворотки крови человека — 0,04; 0,067; 0,18; 0,36 и 3,1 мкг/мл, процент снижения активности — 50, 75, 76, 85 и 93, а степень связывания сывороткой крови человека, определенная методом ультрафильтрации — 59, 79, 82, 88 и 94% [Rolinson G. N., Sutherland R., 1965].

Следует отметить, что некоторые антибиотики в присутствии сыворотки крови иногда повышают свою активность; это относится к неомичину, стрептомицину, канамицину и ристоцитину. Было найдено, что неомичин повышает свою активность в сыворотке; активность колимицина в сыворотке крови обезьян повышается в 5 раз.

Изменение концентрации белков сыворотки по-разному влияет на противомикробную концентрацию различных препаратов. J. V. Bennett и W. M. M. Kirby (1965) указывают, что патологическое снижение концентрации белка незначительно влияет на противомикробную активность антибиотиков, которые в минимальной степени связываются белками, так как противомикробной активностью обладает лишь свободная форма препарата. Что касается антибиотиков, в значительной степени связываемых сывороточными белками, их активность зависит от концентрации белка.

Как видно из приведенных данных, в большинстве случаев существует прямая зависимость между степенью связывания антибиотиков белками сыворотки крови и снижением их противомикробной активности: чем большее количество препарата находится в связанном состоянии, тем больше он теряет свою активность. Терапевтический эффект достигается лишь при активной концентрации не ниже минимальных бактериостатических значений для данного вида микроорганизма. В связи с этим, для того чтобы не допустить снижения концентрации препарата в результате комплексообразования, необходимо повышать дозы, что не всегда можно сделать, не вызывая токсического эффекта.

Влияние связывания химиотерапевтических препаратов сывороткой крови на их токсические свойства

Наряду со снижением противобактериальной активности связывание химиотерапевтических средств сывороткой крови может сопровождаться снижением их токсических свойств.

Отмечена возможная связь между взаимодействием антибиотиков с сывороткой и их токсическими свойствами. Изучение токсических свойств тетрациклинов, растворенных в сыворотке крови, показало, что растворы препаратов в воде и изотоническом растворе хлорида натрия оказываются для мышей значительно токсичнее по сравнению с растворами тех же антибиотиков в сыворотке. Например, максимально переносимая доза гидрохлорида тетрациклина, растворенного в дистиллированной воде, составляла 1190, в физиологическом растворе — 2388, 50% гомологичной сыворотке — 2900 и 50% гетерологичной сыворотке — 2600 ЕД/мышь. Эти показатели для тетрациклина составляли соответственно 1066, 1400, 2530 и 2400 ЕД/мышь, для окситетрациклина — 1240, 1880, 2500 и 2400 ЕД/мышь. Результаты изучения ЛД₅₀ этих препаратов для мышей подтвердили данные, полученные при изучении максимально переносимой дозы: для гидрохлорида тетрациклина она составляла 1866, 2825, 3438 и 3100 ЕД/мышь, тетрациклина — 1528, 2515, 3178 и 2825 ЕД/мышь, для окситетрациклина — 2000, 2350, 3133 и 2795 ЕД/мышь. Авторы объясняют полученные результаты тем, что присутствие в растворах антибиотиков сыворотки, особенно гомологичной, играет, с одной стороны, роль буфера, поддерживающего нормальный уровень рН (рН растворов антибиотиков в дистиллированной воде — 2,5—2,7, а в сыворотке — 5,8—6,2), с другой стороны, по составу приближает их к сыворотке крови и потому токсическое действие на животных в большей части должно быть отнесено только за счет вводимого антибиотика. Дальнейшие исследования [Якобсон Л. М. и др., 1967] показали, что прогревание сыворотки при 56°С в течение 30 мин и последующее растворение в ней тетрациклина значительно повышают его токсические свойства.

Влияние различных соединений на связывание химиотерапевтических препаратов сывороткой крови

Как было показано, фармакокинетика химиотерапевтических препаратов в организме в значительной степени определяется степенью связывания их белками сыворотки. Это в первую очередь относится к препаратам, имеющим высокий показатель связывания, так как в этом случае количество активной формы препарата в организме минимально. На способность антибиотиков взаимодействовать с белками крови могут, в частности, влиять вещества, химически сходные и применяемые одновременно с ними, а также образующиеся метаболиты [Büttner H., Portwich F., 1966].

Детальное изучение влияния различных веществ на показатели связывания антибиотиков было проведено С. М. Купин (1965), установившим, что ортокрезотиновая кислота снижает

связывание анциллина на 28,8%, феноксиметилпенициллина — на 36,5%, бензилпенициллина — на 18%. Аналогичным действием обладают и некоторые другие соединения (сульфаэтилтиадиазол, ацетилсалициловая кислота и др.).

В опытах с использованием равновесного диализа было установлено, что в присутствии 200 мкг/мл оксациллина показатель связывания бензилпенициллина снижается с 64 до 55%; показатель связывания оксациллина в присутствии бензилпенициллина не изменяется [Hitzemberger G., 1970]. При низких концентрациях нитрофурантоина (0,2 мкг/мл) степень его связывания снижалась на 8% после добавления сульфонамида в дозе 10 мг/100 мл.

Действие ингибиторов связывания зависит от их концентрации. G. N. Rolinson и R. Sutherland (1965) показали, что уровень клоксациллина в сыворотке крови человека был в 4—5 раз выше по сравнению с теми случаями, когда в сыворотке присутствовало 500 мкг/мл таких соединений, как салицилат натрия, γ -резорциловая кислота, сульфадимизин, новобиоцин.

Исследование наиболее активных ингибиторов связывания в опытах на животных позволило установить, что введение кроликам ортокрезотиновой кислоты приводит к повышению содержания анциллина в органах животных; соединение оказывало влияние при введении как до введения антибиотика, так и после него. Результаты опытов свидетельствуют о том, что это соединение вытесняет пенициллины из комплекса с белком и увеличивает концентрацию свободного пенициллина в тканях [Kupin S. M., 1965].

Наряду с этим известны вещества, повышающие связывание антибиотиков. При изучении связывания бензилпенициллина методом ультрафильтрации D. Mukherjee (1970) установил, что альбумин крови человека, взятый в концентрациях 40, 30, 20 и 10 мкг/мл, связывает антибиотик на 44,2, 36, 29,3 и 21%, а в присутствии пальмитиновой кислоты показатель связывания бензилпенициллина повышается соответственно до 53,1, 43,7, 36,4 и 28,6%.

Связывание химиотерапевтических препаратов тканями внутренних органов

Процесс взаимодействия химиотерапевтических средств с сывороткой крови и гомогенатами органов имеет ряд общих закономерностей.

Связывание препаратов гомогенатами органов в значительной мере определяется химическим строением вводимого препарата. Это отчетливо проявляется при изучении близких по структуре веществ. Так, с помощью метода равновесного диализа было установлено, что по возрастанию показателя связывания белками мозга и мышц пенициллины располагаются в сле-

дующем порядке: бензилпенициллин, аллимеркаптометилпенициллин, феноксиметилпенициллин, гептилпенициллин. Гомогенаты печени крыс связывают тетрациклин на 44%, гликоциклин — на 26%, морфоциклин — на 35%, ролитетрациклин — на 37%, хлортетрациклин — на 68%, диметилхлортетрациклин — на 65%, окситетрациклин — на 33%, метациклин — на 69%, доксициклин — на 63%; соответствующие показатели для почек составляют 36, 23, 40, 41, 68, 56, 38, 64 и 59%, для легких — 45, 20, 34, 47, 71, 70, 25, 59 и 67%. Более того, даже стереоизомерия может влиять, правда в небольшой степени, на показатели связывания. Например, рацемат циклосерина инактивируется гомогенатом печени крыс (соотношение 1:5) на 18,9%, а правовращающий изомер — на 23,5%, инаktivация гомогенатом почек равна соответственно 30,9 и 28,2%. Инаktivация рацемата циклосерина тканью головного мозга крыс была на статистически значимую величину больше, чем правовращающего изомера. Еще большие различия в связывании препаратов гомогенатами органов наблюдаются у антибиотиков разных групп. По данным Н. Окиво (1968), наибольшее снижение активности в присутствии гомогенатов органов крыс наблюдается у канамицина, далее следует тетрациклин, стрептомицин, эритромицин, левомицетин и пенициллин.

Вместе с тем наряду со снижением может наблюдаться повышение активности химиотерапевтических препаратов в присутствии гомогенатов некоторых органов [Кивман Г. Я. и др., 1970]. При изучении взаимодействия 11 пенициллинов с гомогенатом органов крыс было установлено, что в 72 вариантах из 99 наблюдали снижение активности антибиотиков, в 19 — активность практически не изменялась и только в 8 случаях повышалась. При этом если снижение активности пенициллинов в присутствии гомогенатов достигало 96 и 97%, то максимальное повышение составляло 50% (гомогенат селезенки и оксациллин). В среднем активность пенициллинов в присутствии гомогенатов органов и сыворотки крови снижается на 44%, а среднее повышение активности, если таковое наблюдается, составляет 24% [Кивман Г. Я. и др., 1970].

Проведенные исследования показали, что белки тканей обладают меньшей способностью связывать пенициллины, чем белки крови. Причина, по мнению авторов, заключается в различии концентрации и вида белков. Общее содержание белка в сыворотке составляет 7,5%, а в тканевой жидкости — 5,9%; в тканевой жидкости присутствуют ферменты, отсутствующие в сыворотке или содержащиеся в ней в незначительном количестве. Более высокая связывающая способность сыворотки крови крыс по сравнению с органами отмечена в отношении большинства пенициллинов [Кивман Г. Я. и др., 1970] и некоторых тетрациклинов. Если тетрациклин и его производные (гликоциклин, морфоциклин, ролитетрациклин) связывались сывороткой крови

крыс в среднем на 21% больше, чем гомогенатами органов, то производные хлортетрациклина и окситетрациклина связывались сывороткой крови в равной или в меньшей степени, чем гомогенатами органов.

Подобно сывороточным белкам, тканевые гомогенаты могут снижать активность антибиотиков с помощью двух процессов: обратимого связывания и необратимой инактивации. Если речь идет о сорбционном процессе, то при разведении смеси соответствующих гомогенатов с антибиотиками элюирующей жидкостью происходит десорбция активного препарата с субстрата. В случае ферментативного разрушения или химической инактивации высвобождения препарата не происходит. Показана обратимость связывания пенициллина и тетрациклина, что свидетельствует о ведущей роли в этом процессе образования подвижных комплексов. В опытах с гомогенатами органов крыс была установлена обратимость связывания новоблоцина: с увеличением разведения гомогенатов процент выявления антибиотика возрастает и при разведении в 20 раз гомогената печени высвобождается около 50% препарата, а гомогенатов других органов — 60—70%. При 50-кратном разведении удается выявить почти 100% содержащегося в гомогенатах новоблоцина, за исключением гомогенатов печени и почек. Комплекс пенициллина с гомогенатом легких диссоциировал наполовину при разведении в 10 раз и полностью — при разведении в 100 раз; показатель связывания антибиотика гомогенатом печени снижался вдвое при разведении в 10 раз и составлял около 16% при разведении в 100 раз. Связывание пенициллинов белками мозга и мышц носит обратимый характер и усиливается при денатурации белка. Показана обратимость связывания гомогенатами органов крыс канамидина.

Некоторые исследователи наряду с обратимым связыванием отметили необратимую инактивацию антибиотиков гомогенатами органов. Даже при 100-кратном разведении им не удалось извлечь весь новоблоцин из гомогенатов печени и почек. Отмечена возможность ферментативной инактивации флоримицина гомогенатами органов крыс и кроликов; активность антибиотика в присутствии гомогенатов печени, почек, легких, селезенки, сердца и мозга крыс снижалась в среднем на 60—81% и не изменялась при разведении гомогенатов в 5 и 10 раз. Об инактивации пенициллина, стрептомицина, тетрациклинов гомогенатами органов экспериментальных животных свидетельствуют наши опыты, а также Н. Н. Алеутского и др. (1973) и Т. Nakagawa (1972).

Наиболее выраженной инактивирующей способностью обладает печень, что связано с содержанием в ней большого количества различных ферментов, которые могут разрушать препараты. Например, Л. М. Якобсон и Л. Н. Астанина (1969) установили, что стерильная печень здоровых людей, погибших от

случайных причин, обладает метаболической активностью в отношении пенициллина: с помощью хроматографии было показано, что в гомогенатах печени, обработанных бензилпенициллином, содержались то же метаболиты препарата, которые выделялись с мочой больными, леченными этим антибиотиком.

Таким образом, существуют общие закономерности связывания антибиотиков сывороткой крови и гомогенатами органов. И в том и в другом случае показатель связывания определяется химическим строением препарата и видовой принадлежностью субстрата, его белковым и ферментным составом. Связывание антибиотиков сывороткой крови и гомогенатами органов носит в большинстве случаев обратимый характер. Следует, однако, иметь в виду возможность разрушения препаратов некоторыми органами, богатыми ферментами.

Связывание химиотерапевтических препаратов в условиях патологии

Вопрос о связывании химиотерапевтических препаратов в условиях патологии в литературе освещен мало. Можно предполагать, что при различных заболеваниях, сопровождающихся качественным или количественным изменением состава белков и других субстратов плазмы и органов, свойства связывающих компонентов тканей будут изменяться. Полученные в опытах *in vitro* данные находят подтверждение в клинических исследованиях. Так, сыворотка крови больных миеломной болезнью, содержащая альбумина на 29% ниже нормы, связала бензилпенициллин на 7% (метод равновесного диализа) и на 11% (метод диффузии в агар) меньше, чем сыворотка доноров; показатели связывания оксациллина были соответственно на 14 и 33% ниже нормы [Кивман Г. Я., Гейтман И. Я., 1971]. Изучение связывания тетрациклинов этой же сывороткой показало, что степень связывания хлортетрациклина не изменяется, а окситетрациклина повышается на 11—18%. При сравнении сывороток, полученных от здоровых и больных со сниженным содержанием альбумина, установили, что последняя связывает сульфаниламиды в меньших количествах. Значительные различия в связывании препаратов наблюдали в сыворотке больных нефрозом и циррозом печени; показатели связывания белками крови у этих больных составляли соответственно 46,8 и 26,5%, а показатели связывания сывороткой здоровых людей — 84,3 и 69%. Причиной снижения показателя связывания может быть снижение содержания альбумина в крови. С другой стороны, не установлено изменений в показателях связывания препаратов белками крови кроликов со стафилококковой инфекцией и интоксикацией у животных с феноменом Аргюса [Яковлев В. П., 1971], у больных диабетом. По-видимому, только значительное повышение или снижение концентрации белка может вызвать изменения в показателях связывания препаратов.

Наряду с изменением концентрации белка не менее важную роль в изменении показателя связывания могут играть отклонения от нормального содержания других составных частей плазмы, ответственных за этот процесс. Исследования показали, что нистатин и леворин связывают холестерин. При изучении связывания антибиотиков сывороткой крови здоровых кроликов и кроликов с экспериментальным атеросклерозом оказалось, что при добавлении к сыворотке препаратов степень снижения их активности возрастала с увеличением концентрации холестерина в крови при неизменяющемся содержании белка. При содержании в сыворотке кроликов 1,1 ммоль/л холестерина активность леворина снижалась на 63,2%, а нистатина — на 59%, при увеличении холестерина до 15,6 ммоль/л активность снижалась соответственно на 78 и 74%, при дальнейшем увеличении до 44,2 ммоль/л — на 86,3 и 81,5%. Насыщение глобулинов липидами и в первую очередь холестерином (β -липопротеиды) повышает их способность связывать полные антибиотики.

В условиях патологии может измениться связывание и инактивация антибиотиков органами. Н. Н. Алеутский (1968) в опытах на изолированных почках кроликов, крыс и собак с экспериментальным нефритом и гипертензией показал, что тетрациклины в этих случаях связываются значительно интенсивнее, чем почками здоровых животных. При экспериментальной гипертензии наиболее интенсивно препараты связываются почками при злокачественной форме этого заболевания. Было установлено, что при инфицировании почки кроликов связывают тетрациклины (морфоциклин, гликоциклин и ролитетрациклин) более прочно, чем в норме. При экспериментальном нефрите и гипертензии фиксация этих антибиотиков более выражена, чем в норме и еще более усиливается при этих заболеваниях, осложненных инфекцией [Алеутский Н. Н. и др., 1973].

В опытах на котятках с экспериментальной дизентерией было показано, что ткани органов связывают тетрациклин и окситетрациклин в большей степени и комплексы диссоциируют медленнее, чем в опытах с тканями органов здоровых животных. При интоксикации печени четыреххлористым углеродом степень связывания и инактивации гомогенатом печени бензилпенициллина, стрептомицина и тетрациклина снижается [Nakagawa T., 1972].

Глава 6

ПРОНИКНОВЕНИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В КЛЕТКИ ОРГАНИЗМА

Большие успехи, достигнутые при лечении инфекционных заболеваний после введения в клиническую практику антибиотиков, сульфаниламидов и других препаратов, общеизвест-

ны. Однако иногда даже длительная антибактериальная терапия повышенными дозами препаратов не приводит к полному освобождению организма от патогенных микробов. Это можно объяснить как появлением устойчивых популяций бактерий, так и труднодоступностью специфических средств к возбудителю инфекции. Результаты лечения антибактериальными препаратами в известной мере определяются природой инфекционного начала, способного развиваться внутри клеток или во внеклеточном пространстве. Несмотря на то что большинство возбудителей инфекционных заболеваний являются в основном внеклеточными организмами, особенностью таких заболеваний, как туберкулез, бруцеллез, туляремия и некоторые другие, является способность их возбудителя проникать, длительное время существовать и размножаться, сохраняя свою вирулентность, в клетках различных тканей. Недостаточная эффективность терапии заболеваний с внутриклеточной локализацией микроорганизмов может приводить к появлению рецидивов и осложнений, усугубляющих основной процесс. В связи с этим необходимость изучать проникновение химиотерапевтических средств в клетки организма и особенности противомикробного действия в этих условиях представляется очевидной.

Проблема клеточной проницаемости для противобактериальных препаратов по существу начала развиваться только в 50—60-х годах. Это было связано с трудностями создания модели, адекватной поставленной задаче. Разработка методики культивирования тканей, получение однослойных культур клеток, явились основой существенного прогресса исследований в этой области. Использование метода культивирования клеток позволяет четко дифференцировать действие препаратов на вне- и внутриклеточно располагающиеся бактерии. Этот метод позволяет точно знать количество противобактериального препарата, поступающего к клетке, и учесть число микроорганизмов, содержащихся в каждой клетке. Помимо этого, регулируя состав среды, температуру и длительность инкубации, применяя различные концентрации препаратов и комбинируя их с другими соединениями, можно изучать условия, определяющие действие их на внутриклеточные микроорганизмы, и искать пути повышения их эффективности.

**Клеточная проницаемость
для химиотерапевтических препаратов
в зависимости от их действия на бактерии,
располагающиеся внутриклеточно**

Определить, проникают ли противобактериальные препараты в клетку, можно по наличию или отсутствию размножения или изменению морфологии микроорганизмов, находящихся внутри клеток. Возможна такая ситуация, что при проникнове-

сутствии препарата и их высеваемости из разрушенных клеток. Наряду с этим некоторые авторы констатировали проникновение антибиотиков в клетки по изменению морфологии находящихся там бактерий.

Естественно предположить, что недостаточная активность препаратов в отношении внутриклеточно расположенных бактерий может объясняться их пониженной чувствительностью (при условии, что клеточная оболочка проницаема для антибиотиков). Действительно, было установлено, что после 2-часового пребывания в макрофагах перитонеального экссудата мышей чувствительность золотистого стафилококка к канамицину и мономицину понижается [Соловьев В. Н. и др., 1967; Павлов Е. П., 1972]. Отмечено снижение чувствительности к рифампицину у стафилококков, выделенных из фагоцитов ткани селезенки [Павлов Е. П., Тушов Э. Г., 1974]. При длительном паразитировании микроорганизмов внутри клетки возможен их переход в состояние персистенции, характеризующееся снижением пролиферативной активности и уменьшением чувствительности к противобактериальным препаратам [Соловьев В. Н., 1967]. По мнению В. Г. Жукова и С. М. Навашина (1965), часть внутриклеточно расположенных микроорганизмов может находиться в состоянии покоя.

Для действия антибиотиков на микроорганизмы, находящиеся внутри клетки, большое значение имеет химический состав цитоплазмы. В. Н. Соловьев и И. Р. Бальнь (1967) высказывают предположение, что кислая реакция участков цитоплазмы, в которых расположены бактерии, отрицательно влияет на активность канамицина, наиболее проявляемую при больших значениях рН.

Наряду с перечисленными факторами, объясняющими снижение активности противобактериальных препаратов в отношении внутриклеточно расположенных микроорганизмов, в литературе существуют ссылки на внутриклеточные мембраны, предохраняющие бактерии от действия антибиотиков [Roux J. et al., 1969]. С помощью фазово-контрастной и флуоресцентной микроскопии показано, что в жизнеспособных клетках (синовialные клетки человека, L-клетки мышей, фагоциты мышей и морских свинок) вокруг микроорганизмов образуется мембрана, непроницаемая для тетрациклина: микроорганизмы, находящиеся внутри клеток, не флуоресцируют; флуоресценцию внутриклеточно расположенных микроорганизмов наблюдали только после гибели клеток хозяина, что свидетельствует о цитоплазматическом происхождении оболочки. Электронно-микроскопическое исследование показало, что внутриклеточно расположенные бактерии *Bac. abortus* находятся в вакуолях и отделены от цитоплазмы; оба барьера (клеточный и субклеточный) отделяют их от циркулирующих противобактериальных агентов.

Проницаемость клеточной мембраны для химиотерапевтических препаратов

Можно выделить три метода непосредственного определения препарата в клетке: радиографию и радиометрию меченых соединений, флюоресцентную микроскопию и микробиологическое определение активности препаратов.

Одним из путей изучения проницаемости клетки для химиотерапевтических препаратов является использование радиоактивных (меченных S, P, C и др.) соединений. При помощи метода микроауторадиографии можно довольно точно изучать распределение радиоактивного препарата в клетке. Другим методом регистрации радиоактивного излучения является подсчет импульсов, исходящих из клеточной взвеси или внеклеточной жидкости.

С использованием меченого ^{35}S пенициллина, добавленного к фибробластам мышей, было установлено, что содержание препарата в клетках составляет 35—100% по сравнению с его концентрацией в окружающей жидкости. В опытах с фибробластами куриных эмбрионов было показано, что поступление ^{14}C -фузидина в клетки происходит с первых минут инкубации и повышается в течение 1-го часа; в дальнейшем увеличение радиоактивности в клетках не отмечено [Герасимова С. С., Гершанович В. Н., 1973]. Было показано, что опухолевые клетки мышей, инкубированные с ^3H -актиномицином D, поглощают его в течение 10 мин; поглощение актиномицина зависело от температуры (больше при 37°C , меньше при 15°C), времени инкубации и не зависело от концентрации препарата — 0,01—10 мкг/мл [Kessel D., Wodinsky I., 1968]. Было также установлено, что актиномицин поглощается опухолевыми клетками мышей, которым предварительно вводили 50 мг/кг препарата; максимальное количество поглощенного препарата наблюдали через 2—4 ч после его введения. Быстрое насыщение асцитных клеток лимфаденоза мышей наблюдали в опытах с ^3H -брунеомицином [Падрон Э. и др., 1974]. Не установлено проникновение радиоактивного стрептомицина в макрофаги брюшного экссудата мышей в течение 20 ч наблюдения [Vonventre P. F. et al., 1967].

Метод оценки проницаемости клеточной мембраны для химиотерапевтических препаратов с помощью флюоресцентной микроскопии основан на том, что некоторые препараты, например тетрациклины, обладают свойством флюоресцировать в ультрафиолетовом свете. Метод позволяет довольно точно установить локализацию антибиотика в клетке и по интенсивности флюоресценции в какой-то мере судить о концентрации препарата. Полуколичественное определение содержания препарата в клетке и отсутствие четкой ориентации в противомикробной активности флюоресцирующих объектов снижают ценность данно-

го метода. Кроме того, исследования ограничиваются из-за того, что лишь некоторые препараты способны флюоресцировать. Несмотря на недостатки, простота, доступность и наглядность метода явились причиной широкого его применения при изучении различных аспектов химиотерапии.

В опытах на мышах было установлено, что после внутривенного и внутримышечного введения окситетрациклина наблюдается специфическая флюоресценция в клетках проксимальных отделов и собирательных трубочек почек, клетках печени и желчных капилляров, в эпителии пищевода и кишечника. В дальнейшем аналогичные данные были получены в опытах с тетрациклином и хлортетрациклином после введения их парентерально и внутрь [Чернух А. М., Кивман Г. Я., 1962]. Тетрациклин был обнаружен в цитоплазме макрофагов перитонеального экссудата мышей [Майорова В. А., 1967], клетках печени, эпителии кишечника и мочевого пузыря мышей, крыс и аксолотлей. Флюоресценцию различных клеток после введения тетрациклинов отмечали и другие исследователи.

Тетрациклин обнаруживали в лейкоцитах гранулемы крыс, вызванной подкожным введением скипидара, и в зрелых, мелких лимфоцитах миндалин у больных.

Есть данные по использованию метода флюоресцентной микроскопии для изучения проникновения в клетку других препаратов. После инкубации однослойной культуры клеток HeLa, Нер и L-клеток и фибробластов эмбриона человека в растворе левомицетина в концентрации 800 мкг/мл и после облучения ультрафиолетом наблюдалась флюоресценция цитоплазмы и ядерышек. Интенсивность флюоресценции увеличивалась с повышением концентрации препарата и продолжительностью облучения. Флюоресценция наблюдалась также после облучения суспензии клеток.

Одним из путей изучения проницаемости клеточной мембраны для химиотерапевтических средств является определение поглощения их клетками организма и содержания препаратов в лизате клеток с помощью микробиологического метода. Этим методом можно количественно изучать поглощение препарата клетками и его содержание внутри клетки. Кроме того, можно определить, в каком виде находится препарат в клетке (активном, связанном), что представляется важным с точки зрения оценки действия препарата на внутриклеточно расположенные микроорганизмы. Недостатки метода заключаются в трудности дифференцировать количество препарата, проникшего в клетку и адсорбированного на ее поверхности, который при разрушении клетки может смешиваться с цитоплазмой и исказить полученные результаты. Если же попытаться отмыть адсорбированный клетками препарат, то не исключена возможность извлечь часть его из цитоплазмы клеток. Одним из путей установить показатель сорбции антибиотиков клетками является учет уменьшения

количества препарата в среде, содержащей клеточную (тканевую) культуру [Кивман Г. Я. и др., 1967].

В опытах с культурой макрофагов мышей, инкубированных с 20 ЕД/мл антибиотиков, а затем разрушенных повторным замораживанием и оттаиванием, установлено, что тетрациклин, морфоциклин и мономицин быстро проникают в клетки и определяются в лизате в концентрациях, превышающих концентрацию в окружающей среде в $2\frac{1}{2}$ — $4\frac{1}{2}$ раза. Пенициллин и стрептомицин проникают в макрофаги медленнее и их концентрации в лизате клеток составляют 20—50% от содержания в среде. По данным В. А. Майоровой (1967), при внутрибрюшинном введении антибиотика в дозе 1000 ЕД мышам содержание гликоциклина, морфоциклина, тетрациклина и ролитетрациклина в лизированных макрофагах составляло соответственно 5743, 5551, 1250 и 1091 ЕД/мл взвеси клеток. Максимальное количество препарата наблюдали через 30—60 мин после введения. Через 5 ч содержание препарата в макрофагах снижалось и равнялось соответственно 274, 105, 62 и 42 ЕД/мл. В экссудате брюшной полости этих животных через 30 мин концентрация гликоциклина составляла 868 ЕД/мл, морфоциклина — 236, ролитетрациклина — 150 ЕД/мл. В опытах *in vitro* и *in vivo* установлена высокая концентрация диметилхлортетрациклина внутри клеток, превышающая в 7—9 раз его концентрацию в экстрацеллюлярной жидкости.

При изучении проницаемости клеточной мембраны для химиотерапевтических препаратов путем установления закономерностей поглощения их изолированными клетками было установлено, что макрофаги морских свинок сорбируют из питательной среды 40% тетрациклина [Кивман Г. Я. и др., 1967] и около 20% стрептомицина и дигидрострептомицина [Кивман и др., 1969; Яковлев В. П., Кивман Г. Я., 1970]. В присутствии макрофагов морских свинок, инкубированных с канамицином, клетки поглощают 18,3—25,6% препарата [Кивман Г. Я. и др., 1968, 1969]. Из лизата извлекалось 20,9—14,9% препарата, поглощенного клетками. Показатели сорбции макрофагами флоримидина составляли в среднем 21,3%. Из разрушенных макрофагов извлекалось около 20% через 5 мин — 1 ч инкубации и 9,1% — через 24 ч.

Изучение проникновения бензилпенициллина и ампициллина в фибробласты мышц показало, что концентрация препаратов в клетках увеличивается при повышении температуры; добавление телячьей сыворотки заметно повышает проницаемость клеток для бензилпенициллина и не влияет на проникновение ампициллина. А. Ф. Зак (1967) установила, что в лизате разрушенных фибробластов куриного эмбриона, предварительно инкубированных с 100 и 1000 мкг/мл мономицина, неомицина и дигидрострептомицина, содержится соответственно 23,5 и 333 мкг/мл, 54,5 и 325 мкг/мл, 3,2 и 24,5 мкг/мл антибиотиков. В аналогич-

ных опытах, проведенных с антибиотиками группы тетрациклинов (10 и 100 мкг/мл) было показано, что тетрациклин содержится в лизате в количестве 0,7 и 5,5 мкг/мл, хлортетрациклин — 0,8 и 3,7 мкг/мл, окситетрациклин — 1,0 и 9,0 мкг/мл.

Определенный интерес в изучении проблемы клеточной проницаемости для химиотерапевтических препаратов представляют исследования с эритроцитами крови человека и животных. Несмотря на то что эритроциты играют меньшую роль в инфекционной патологии в качестве резервуара внутриклеточных микроорганизмов, их значение для химиотерапии обусловлено большим количеством их (40% объема крови), которое может существенно влиять на активность противобактериальных препаратов в крови. Процесс взаимодействия химиотерапевтических препаратов с эритроцитами и другими клетками организма подчиняется общим закономерностям [Неугодова Н. П. и др., 1979]. Простота метода, доступность получения больших количеств клеток, удовлетворительная сохранность вне организма явились причиной их широкого использования как модели для изучения клеточной проницаемости.

Показано, что после инкубации раствора пенициллина с эритроцитами человека содержание препарата в лизате отмытых эритроцитов составляет 10% от количества его в среде, при этом максимальные концентрации в клетках создаются через 30 мин и не изменяются при инкубации в течение 6 ч. По данным К. Барна и др. (1966), бычьи эритроциты связывают бензилпенициллин на 16,2—17,9%. Показатели связывания пенициллина не зависят от концентрации препарата, составляющей в инкубационной среде 0,66—1,75 мкг/мл, и от общего объема эритроцитов. Связывание пенициллина эритроцитами начинается через 5 мин инкубации и достигает максимальных величин через 15—30 мин (около 30%), а через 30—60 мин снижается и в течение некоторого времени остается на постоянном уровне (15%).

Г. Я. Кивман и Ю. Н. Костюк (1967) показали, что эритроциты человека сорбируют 13% бензилпенициллина и 22% оксациллина, а кроличьи эритроциты — соответственно 24 и 14%; эритроциты кролика связывают метициллин так же, как оксациллин, а эритроциты человека препарат не сорбируют. Связывание эритроцитами не зависело от концентрации бензилпенициллина (2,5—20 ЕД/мл), оксациллина (20—50 ЕД/мл) и метициллина (10—20 ЕД/мл). Связывание пенициллинов эритроцитами наблюдали и другие исследователи.

Эритроциты связывают антибиотики группы тетрациклинов. Подробное изучение этого вопроса, проведенное Ю. Н. Костюк (1968), показало, что активность хлортетрациклина снижалась в присутствии эритроцитов кролика на 18,5—29,2%, тетрациклина — на 23,8—30%, окситетрациклина — на 28,4—36,4%. Эритроциты человека поглощали тетрациклины на 10—15% больше,

чем эритроциты кролика. В эритроциты проникают и другие тетрациклины [Nigozane T., 1972].

Эритроциты связывают стрептомицин в меньшей степени, чем другие антибиотики [Вагн К. et al., 1967]. Г. Я. Кивман и соавт. (1971) нашли, что стрептомицин, а также другие аминогликозидные антибиотики (неомицин, мономицин и канамицин) связываются эритроцитами крови человека соответственно на 28, 36, 30 и 27%.

Т. Nigozane (1972) и др. отметили, что эритроциты связывают левомецетин. Имеются данные о связывании эритроцитами спирамицина, эндурацидина, трихомицина и некоторых других антибиотиков. О свободной диффузии рифампицина в эритроциты свидетельствуют опыты J. Bate и А. М. I. Cole (1974); его уровень в клетках может в 2 раза и более превышать концентрации во внеклеточной среде [Mandell G. L., 1973].

По данным Н. П. Неугодовой и др. (1977) и И. Я. Гейтмана и др. (1980), эритроциты в нативной крови практически не связывают сульфамонотоксин, сульфален и этазол. Авторы полагают, что взаимодействие препаратов с изолированными эритроцитами, находящимися в искусственной среде, не отражает закономерности истинного распределения сульфаниламидов в крови.

Связывание химиотерапевтических препаратов субклеточными структурами и распределение препаратов в клетке

В целях рационального применения противобактериальных препаратов при химиотерапии инфекций с внутриклеточной локализацией возбудителя весьма желательно иметь представление о распределении препарата в клетке (естественно, для соединений, диффундирующих через клеточную оболочку), о наличии их в свободном (активном) состоянии. Это обусловлено тем, что наличие биологически активных субклеточных структур предполагает возможность взаимодействия их с химиотерапевтическими средствами и, как следствие, снижения активности последних. Действительно, уже первые исследования показали неравномерность распределения антибиотиков в клетке. В опытах с использованием флюоресцентной микроскопии было установлено, что антибиотики группы тетрациклинов (тетрациклин, хлортетрациклин и окситетрациклин) локализуются в основном в цитоплазме клеток; флюоресценции ядер при этом не наблюдали [Чернух А. М., Кивман Г. Я., 1962].

В дальнейшем исследования позволили уточнить внутриклеточную локализацию тетрациклинов. В опытах с культурой клеток почек обезьян специфическое интенсивное свечение обнаружено только в митохондриях. Флюоресценцию не наблюдали в хромосомах делящихся клеток и в центросомах L-клеток. После

внутрибрюшинного введения тетрациклина мышам интенсивную флюоресценцию наблюдали в митохондриях почек, тогда как флюоресценция митохондрий селезенки была умеренной, а мозга — слабой. Если тетрациклин добавляли к фракциям мозга, то флюоресценция окрашенных митохондрий увеличивалась. Подобная избирательная локализация тетрациклина в митохондриях отмечена при изучении субклеточных фракций, полученных дифференциальным центрифугированием гомогенатов мозга и печени мышей. При дезинтеграции митохондрий наблюдали диффузную флюоресценцию. После контакта клеток печени, HeLa, асцитной гепатомы с хлортетрациклином флюоресцировала лишь цитоплазма, но не ядро и не ядрышки. Изучение субклеточных фракций клеток печени и асцитной гепатомы животных, которым предварительно вводили тетрациклин, показало, что фракция ядер не флюоресцирует, а флюоресцирует только фракция митохондрий. После внутрибрюшинного введения преимущественную локализацию тетрациклина в митохондриях отмечали в макрофагах перитонеального экссудата мышей [Майорова В. А., 1967], клетках печени, эпителия кишечника и слизистой оболочки мочевого пузыря мышей, крыс и аксолотлей. В то же время в исследованиях, проведенных с тетрациклином, меченым тритием, было установлено, что этот препарат после внутрибрюшинного введения крысам обнаруживался не только в митохондриях, но и в других субклеточных фракциях печени крыс — ядрах, микросомах и надосадочной жидкости, включавшей цитоплазму.

Левомецетин содержался только в цитоплазме и ядрышках, а в ядрах флюоресценция отсутствовала. В то же время при добавлении левомецетина сукцината к субклеточным фракциям печени и почек крыс и последующей инкубации в течение 2 ч при 37°C установлено, что разрушение препарата с высвобождением свободного левомецетина происходит преимущественно в ядрах и митохондриях, активность которых была незначительной. Установлена преимущественная локализация радиоактивного актиномицина D во фракции ядер [Hölzer H. et al., 1967]. При фракционировании асцитных клеток лимфаденоза мышей установлено, что наибольшее количество ³H-брунеомицина находится во фракции ядер (42,6%); во фракции митохондрий и рибосом содержатся примерно равные количества (15,2 и 14,2%), а в цитоплазме — 27,7% [Падрон Э. и др., 1974].

Количественные показатели взаимодействия антибиотиков с субклеточными фракциями установлены в исследованиях Г. Я. Кивмана с соавт. [Кивман Г. Я., Смольникова Н. М., 1965; 1968; Смольникова Н. М., 1967; Смольникова Н. М., Кивман Г. Я., 1966], показавших, что активность тетрациклина после инкубации с ядрами снижается на 65,4%, а с митохондриями — на 92,1%; связывание наступает вскоре после начала инкубации и не изменяется на протяжении 60 мин. Не установлено

строгой зависимости между исходной концентрацией антибиотика (5 и 20 мкг/мл) и показателями снижения его активности, в то же время надосадочная жидкость, включающая цитоплазму, повышала активность тетрациклина на 17,3—21,3%. С использованием специально разработанных методических приемов было изучено распределение тетрациклина между компонентами клеток, взятыми в соотношениях, близких к имеющимся в клетке, и установлена преимущественная локализация тетрациклина в митохондриях печени крыс, которые сорбировали 91,1% препарата; остальное количество содержалось в цитоплазме, а в ядрах препарат обнаружен не был [Смольникова Н. М., Кивман Г. Я., 1966]. Подобные исследования, проведенные с пенициллином [Смольникова Н. М., 1967], показали, что сорбция препарата смесью ядер и митохондрий составляет 57% и не зависит от концентрации антибиотика (8—80 ЕД/мл), времени (не позднее чем через 5 мин) и температуры (0—4°C и 37°C) инкубации. Контакт пенициллина с надосадочной жидкостью не приводит к изменению активности препарата. Изучение распределения пенициллина между клеточными компонентами, взятыми в соотношениях, близких к естественным, показало, что 50% введенного препарата находится в митохондриях, 44% — в цитоплазме и 6% — в ядрах. Канамицин локализуется преимущественно в митохондриях [Кивман Г. Я., Смольникова Н. М., 1968]. Показатели сорбции канамицина субклеточными фракциями не зависят от времени инкубации и концентрации препаратов. Надосадочная жидкость снижает активность канамицина в среднем на 30%.

Ядра и митохондрии клеток печени крыс поглощают значительные количества стрептомицина (около 80%), близкие к сорбции субклеточными фракциями канамицина [Кивман Г. Я. и др., 1969]. В отличие от тетрациклина, в большей степени сорбируемого митохондриями, чем ядрами, перечисленные антибиотики поглощаются субклеточными фракциями в равной степени. Не было установлено существенных различий в сорбции стрептомицина субклеточными фракциями печени крыс и морских свинок. Изучение распределения стрептомицина между субклеточными фракциями, взятыми в соотношениях, близких к естественным, показало, что митохондрии клеток печени крыс сорбируют 50% антибиотика, ядра — 34%, цитоплазма — 9%.

Показано отсутствие связывания бензилпенициллина, оксациллина и метициллина с гемоглобином эритроцитов, разведенным в 10 раз [Костюк Ю. Н., Кивман Г. Я., 1968]. Строма и оболочка эритроцитов кроликов сорбируют 16,5% бензилпенициллина, 19,8% оксациллина, 15% метициллина, а эритроциты человека — соответственно 16,5, 30 и 14%. Сорбция не изменялась с увеличением исходной концентрации пенициллинов. В эритроцитах кролика содержалось 29,9% активного бензил-

пенициллина, 70,9% оксациллина и 24% метициллина, а в эритроцитах человека — 42,4, 27 и 40,9% соответственно.

В опытах с антибиотиками группы тетрациклинов Ю. Н. Костюк (1968) было установлено, что гемоглобин, разведенный в 10 раз, связывает эти препараты. Хлортетрациклин сорбируется стромой и оболочками эритроцитов кролика на 21,2%, а человека — на 42,5%; эти показатели для тетрациклина составляют 30 и 27,5%. Активность окситетрациклина в присутствии стромы и оболочек эритроцитов кролика и человека не изменяется. По данным К. Вагпа с соавт. (1967), хлортетрациклин и тетрациклин показали большое сродство к строме, а окситетрациклин — к гемоглобину. Связывание стрептомицина осуществляется главным образом стромой и в меньшей степени гемоглобином.

При изучении сульфаниламидов было установлено, что концентрация препаратов в эритроцитах, суспендированных в фосфатном буферном растворе, была функцией концентрации данного соединения в искусственной среде. Концентрация сульфаниламидов в эритроцитах была несколько выше, чем в искусственной среде, что обуславливалось связыванием препаратов гемоглобином. Отмечено, что поглощение их значительно увеличивалось после гемолиза эритроцитов. Связывание препаратов эритроцитарными мембранами было крайне мало по сравнению с гемоглобином. При анализе этих данных необходимо учитывать, что выделение эритроцитов, сопровождаемое многократным отмыванием, приводит к потере их сывороточного белка, способного в какой-либо степени затруднить проникновение препаратов в клетку [Неугодова Н. П. и др., 1979].

Характер связывания химиотерапевтических препаратов клетками и субклеточными структурами

Характер связывания противобактериальных препаратов клетками и субклеточными структурами представляет несомненный интерес с точки зрения рациональной химиотерапии. Если в отношении эритроцитов обратимое связывание играет роль дополнительного (наряду с белками крови) депо препарата в организме, то в отношении клеток, являющихся резервуаром внутриклеточных микроорганизмов, оно представляет собой определенный резерв антибиотика, который потенциально может принять участие в химиотерапии инфекции с внутриклеточными формами бактерий.

В процессе снижения активности антибиотиков клетками и субклеточными фракциями могут иметь место два процесса: связывание с последующим высвобождением препарата и необратимая инактивация.

А. Ф. Зак (1967) показала, что при отмывании клеток культуры фибробластов куриного эмбриона удаляется большая часть сорбированного антибиотика. Так, в опытах с антибио-

тиками группы тетрациклинов установлено, что после отмывания клеток в лизате обнаружено 52,7—57,1% исходного содержания тетрациклина, 37,5—43,2% хлортетрациклина и лишь 0,6—6% окситетрациклина. Отмывание клеток влияло также на содержание в клетке аминокликозидов. По другим данным, промывание клеток L-штамма фибробластов мышей, инкубированных с радиоактивным пенициллином, приводило к вымыванию большей части радиоактивности и в клетках оставалось 2—8% исходного количества препарата. Отмывание клеток HeLa, Нер, L-клеток и фибробластов эмбриона человека, предварительно инкубированных с левомицетином, приводило к двоякому результату, что зависело от температуры, при которой проводилось отмывание; при 4°С вымывалось незначительное количество препарата, а при 25°С большая часть антибиотика удалялась и флюоресценция отсутствовала. При промывании клеток, сорбировавших ³H-брунеомицин, с помощью этанола освобождали 50—60% связанного антибиотика [Падрон Э., 1974].

Частичная обратимость связывания антибиотиков макрофагами брюшного экссудата морских свинок показана в опытах с тетрациклином, стрептомицином и дигидрострептомицином [Кивман Г. Я. и др., 1967; Яковлев В. П., Кивман Г. Я., 1970].

Обратимый или частично обратимый характер носит связывание антибиотиков органоидами клеток. Если поместить митохондрии культуры клеток почек обезьян, инкубированных с тетрациклином, в среду без антибиотика, можно отметить постепенное снижение флюоресценции. По данным Г. Я. Кивмана, Н. М. Смольниковой (1965) и Н. М. Смольниковой (1967), связывание тетрациклина и пенициллина органоидами клеток печени крыс в определенной мере обратимо.

Отмечена обратимость связывания антибиотиков эритроцитами и их составными частями. Связывание бычьими эритроцитами пенициллина носит лишь частично обратимый характер; почти половина исходной концентрации пенициллина связана с клетками необратимо [Барна К. и др., 1966; Вагна К. et al., 1967]. По данным этих же авторов, с помощью повторного диализа высвобождалось только 30,6% связанного гемоглобином бензилпенициллина. Связывание пенициллина стромой обратимо полностью — при повторном диализе высвобождалось 92% связанного антибиотика. Обратимость связывания пенициллинов (бензилпенициллина, оксациллина и метициллина) показана в опытах Ю. Н. Костюк и Г. Я. Кивмана (1968). Обратимость связывания бензилпенициллина бараньими и бычьими эритроцитами показана в опытах на кроликах: при введении взвеси эритроцитов, предварительно обработанных пенициллином, последний определялся в течение длительного времени в сыворотке крови животных.

По данным К. Вагна с соавт. (1967), значительная часть хлортетрациклина и частично тетрациклина связывается бычьими

ми эритроцитами необратимо, а окситетрациклин — обратимо. После отмывания эритроцитов, сорбировавших стрептомицин, освобождалась только часть антибиотика; связывание стрептомицина стромой почти необратимо.

Проникновение химиотерапевтических препаратов в клетки в условиях патологии

Нарушение функционального состояния клетки в результате действия физических, химических, бактериологических и других факторов может сопровождаться изменением ее проницаемости для различных веществ, в том числе противобактериальных препаратов.

После повреждения эпителия почечных канальцев крыс с помощью перевязки сосудов или воздействия почечных токсинов внутрибрюшинно вводили 150 мг/кг тетрациклина. При изучении в ультрафиолетовом свете у здоровых животных в эпителии почечных канальцев после введения тетрациклина наблюдалась слабая флюоресценция. У крыс с поврежденным эпителием почечных канальцев отмечалась резко выраженная флюоресценция, обнаруживаемая еще до появления патологических изменений эпителия. В других исследованиях авторы [Тарр Е. et al., 1965] обнаружили накопление тетрациклина в некротизированных клетках почечных канальцев. Аналогичные данные получены другими авторами, установившими, что при ишемии почек некротические клетки проксимального отдела канальцев накапливали тетрациклин в большей степени, чем интактные клетки. Накопление тетрациклина в клетках происходило также при экспериментальном инфаркте надпочечников крыс [Тарр Е. et al., 1966]. По другим данным, тетрациклины после внутривенного введения локализовались в печени и почках животных с геморрагическим шоком в частично пораженных клетках, в частности в эпителии почечных канальцев. При некоторых патологических состояниях (гидронефроз, стафилококковая инфекция, экспериментальный пиелонефрит) отмечали флюоресценцию двух видов: быстро диффундирующую в интактном эпителии и стойко фиксированную на клеточном субстрате в патологически измененных клетках. Установлена длительная фиксация тетрациклиновых антибиотиков в эпителиальных клетках, поврежденных ишемией, введением токсических доз неомидина, сулемой и др. Значительные скопления тетрациклина наблюдаются в воспаленных участках миндалин больных, получавших этот антибиотик, в частности в мембранах поверхностного эпителия и цитоплазме зрелых лимфоцитов.

Показано, что клетки почечных канальцев, поврежденные вирусом *in vitro*, поглощают тетрациклин. У кроликов со стафилококковой септициемией проницаемость оболочек эритроцитов для пенициллинов и тетрациклинов снижается в большей степени, чем у здоровых животных.

Как видно из приведенных данных, химиотерапевтические средства обладают различной способностью диффундировать через клеточные мембраны.

С позиций изучения условий, определяющих действие химиотерапевтических препаратов на микроорганизмы, расположенные внутриклеточно, важнейшим является вопрос о количестве свободного (активного) препарата в клетке. Существующие данные позволяют считать, что по сравнению с общим количеством антибиотиков, поглощенных клетками, лишь незначительная часть находится в них в активном состоянии.

Результаты исследований показывают, что по общему количеству препарата в среде невозможно судить о концентрации его внутри клеток и тем более о количестве его, находящегося в активном состоянии. Количество и судьба препарата в клетках разного происхождения, по-видимому, и определяют некоторые расхождения, встречающиеся у разных авторов, при оценке его терапевтической концентрации в отношении паразитирующих внутри клеток микроорганизмов.

Низкая проницаемость клеток для противобактериальных препаратов является главным фактором пониженной активности препаратов в отношении внутриклеточно расположенных микроорганизмов. Наряду с этим существенную роль в снижении противомикробной активности препаратов играют особые условия паразитирования микроорганизмов в цитоплазме клеток, изменение метаболической активности бактерий, появление цитоплазматических мембран и другие факторы. По мнению В. Н. Сомовьева (1967), активность антибиотика в отношении бактерий, паразитирующих внутри клетки, определяется проницаемостью клеточной оболочки, распределением препарата внутри клетки, химическим составом участков цитоплазмы, окружающих фагоцитированные бактерии, и чувствительностью бактериальной клетки. Вместе с тем при оценке противомикробной активности препаратов необходимо иметь в виду высокие сорбционные свойства субклеточных структур и возможность необратимой инактивации препаратов внутри клетки [Кивман Г. Я., Смольникова Н. М., 1965; Кивман Г. Я. и др., 1967; Кивман Г. Я., Яковлев В. П., 1971].

Глава 7

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНИЗМЕ В УСЛОВИЯХ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

В клинической практике часто используют лечение химиотерапевтическими препаратами в сочетании с другими средствами. Широкое использование комбинаций противобакте-

риальных средств обосновывают большими возможностями синергизма терапевтического эффекта, снижения токсического действия применяемых препаратов, предотвращения развития лекарственной устойчивости и в ряде случаев успешного лечения до постановки бактериологического диагноза. Несмотря на широкое использование комбинированной терапии, изучение взаимного влияния применяемых препаратов на их фармакокинетику проводится недостаточно. Имеющиеся в литературе данные отрывочны и неоднозначны.

В настоящей главе приводятся сведения о влиянии различных веществ на фармакокинетику химиотерапевтических средств. Взаимодействие различных лекарственных средств в организме играет важную роль в фармакотерапии, существенно влияя в ряде случаев на эффективность лечения. Не касаясь вопросов химического, физико-химического или фармакотерапевтического взаимодействия лекарственных средств, мы остановимся лишь на некоторых аспектах фармакокинетической интерференции препаратов.

К настоящему времени накопился большой материал, позволяющий сделать вывод о достаточно широко распространенном феномене фармакокинетического взаимодействия, величина которого иногда может представить практический интерес. Анализируя работы по сочетанному применению лекарств, можно выделить несколько типов фармакокинетического взаимодействия препаратов.

Препараты, содержащие двухвалентные металлы, тормозят всасывание тетрациклинов из желудочно-кишечного тракта. Так, например, образующиеся нерастворимые хелатные комплексы тетрациклинов с ионами железа ингибируют диффузию, в результате чего снижается всасывание антибиотиков и железа. Прием 40 мг сульфата железа снижает всасывание у людей различных тетрациклинов и создает концентрацию в сыворотке крови тетрациклина и окситетрациклина на 40—60% ниже, а доксициклина и метациклина — на 10—20% ниже, чем в контроле. Этим свойством обладают различные соединения, содержащие железо [Neuvonen P. Y., 1976]. Всасывание тетрациклинов снижается при использовании антацидных средств, содержащих алюминий, кальций и др. При использовании циметидина, являющегося ингибитором секреции кислоты в желудке, наблюдается заметное торможение всасывания тетрациклина [Fischer P. et al., 1980].

Сосудосуживающие и сосудорасширяющие средства способствуют соответственно замедлению или ускорению всасывания препаратов с места инъекции. С целью замедления всасывания бензилпенициллина в свое время были предложены методы введения его с новокаином, амидопирином, экмолином и др.

Вещества, связывающиеся белками крови, могут конкурировать друг с другом за участие в комплексе с белком, что сопро-

вождается изменением распределения их в организме. Описано вытеснение бензилпенициллина из комплекса с белками под влиянием некоторых сульфаниламидов и показано, что распределение антибиотика в организме в значительной степени зависит от его связывания белками плазмы и может меняться при угнетении этого связывания другими веществами [Kupin S. M., 1965]. Увеличение концентрации ампициллина в крови собак в процессе и после инфузии гидрокортизона объясняют торможением гормоном связывания антибиотика с белком [Johnson V. L. et al., 1974]. Ряд лекарственных средств может вызывать изменения проницаемости гистогематических барьеров, например описано повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера под влиянием гиалуронидазы.

Многие химиотерапевтические средства выводятся почками путем секреции в почечных канальцах. Например, пенициллины секретируются в канальцах почек в количестве 50—80% [Рудзит Э. А., 1971], цефалоспорины — 57—95% [Яковлев В. П. и др., 1981]. Естественно, что применением веществ, тормозящих секреторную систему почек, можно снизить выделение лекарственных веществ, выводящихся путем активного переноса. Вещества, тормозящие активный транспорт из крови в мочу, можно разделить на 2 группы. К 1-й группе относятся неспецифические ингибиторы, влияющие на активный транспорт (прежде всего блокирующие различные звенья энергетического обмена — ингибиторы анаэробного распада глюкозы, ингибиторы цикла трикарбоновых кислот и цитохромной системы, разобщители дыхания с окислительным фосфорилированием). Во 2-ю группу входят специфические ингибиторы, обладающие способностью к секреции в канальцах и в связи с этим конкурентно угнетающие активный транспорт соединений, секретирующихся при участии идентичных механизмов. Специфические ингибиторы канальцевой секреции не вызывают извращения нормального обмена веществ в тканях. Их действие проявляется лишь в условиях, обеспечивающих осуществление процессов активного транспорта. Одним из наиболее активных ингибиторов гиппуратной системы канальцевой секреции этой группы является каронамид, предположенный для удлинения циркуляции бензилпенициллина в организме. То же действие оказывает пробеницид и его диэтильный аналог — этамид. Пробеницид в настоящее время достаточно широко применяется в клинической практике для пролонгации действия бензилпенициллина и других пенициллинов.

Многие лекарственные средства могут взаимодействовать на различных этапах фармакокинетического процесса. Препараты, влияющие на циркуляцию химиотерапевтических средств, встречаются среди различных фармакологических групп. Этим свойством обладают некоторые гормоны, протеолитические ферменты, антикоагулянты и др.

Гормоны

Очевидно, что гипо- и гиперфункция желез внутренней секреции (а также введение гормональных препаратов) может изменять функциональное состояние органов, отвечающих за циркуляцию лекарственных средств. Например, в регуляции процессов, обеспечивающих активный транспорт веществ в почках, принимают участие многие железы внутренней секреции. После удаления щитовидной железы снижаются секреторная активность почечных канальцев, плазмоток и клубочковая фильтрация.

У адrenaлэктомированных животных уменьшаются секреция диодраста, инулина и мочевины, плазмоток и клубочковая фильтрация.

Множественное введение кортизона вызывает снижение концентрации бензилпенициллина в крови и органах экспериментальных животных и ускорение его выведения с мочой. $T_{50\%}$ антибиотика в крови под влиянием кортизона укорачивается, а $C_{пл.}$ и $C_{поч.}$ повышаются. Эти эффекты наблюдаются при повторном применении гормона в дозе 2 мг/кг и более; однократное использование кортизона в дозе 0,5—10 мг/кг, а также повторное введение в дозе 0,5 мг/кг в сутки не влияют на циркуляцию антибиотика. Введение гидрокортизона собакам вызывает повышение концентраций в крови ампициллина [Johnson V. L. et al., 1974]. Бензилпенициллин, введенный с преднизолоном, обнаруживается в легочной ткани животных с экспериментальной хронической пневмонией в более высоких концентрациях, чем при изолированном использовании [Сазонов В. Ф., 1976]. При введении животным гидрокортизона ацетата происходило более быстрое снижение концентрации клиндамицина в крови крыс. У некоторых наиболее ослабленных животных отмечалось резкое повышение содержания антибиотика в крови [Думова А. М. и др., 1975]. При внутримышечном введении канамицина в одном шприце с гидрокортизоном резко снижалась экскреция антибиотика с мочой кроликов и значительно повышалась его концентрация в сыворотке крови, спинномозговой жидкости и тканях [Иванов К. С. и др., 1976]. У больных туберкулезом наблюдали снижение показателей проницаемости тканевых барьеров для стрептомицина под влиянием лечебных доз преднизолона (этот феномен отмечается только в течение 1-го часа); инсулинотерапия, проводимая в фазе стабилизации туберкулезного процесса, вызывает выраженное и стойкое повышение тканевой проницаемости для стрептомицина [Карачунский М. А., Дорожкова И. Р., 1970]. Пониженные концентрации бициллина-5 в крови отмечены у больных ревматизмом, лечившихся кортикостероидами [Болотина А. Ю., Михайлова И. Н., 1969].

Ферменты

Многие ферменты обладают способностью лизировать нежизнеспособные белки и нуклеопротеиды, а также оказывают противовоспалительное, антикоагуляционное и дегидратационное действие. Последние связывают с увеличением проницаемости тканей. Влияние ферментов на циркуляцию химиотерапевтических препаратов в организме неоднозначно. Эффект зависит от вида фермента и исследуемого препарата, их доз, соотношения времени их применения и др.

Введение гиалуронидазы вызывает повышение концентрации бензилпенициллина в крови и жидкости гранулемы у крыс [Ondracek Z., 1971]. Более высокие и длительно сохранявшиеся концентрации антибиотиков в крови наблюдали у больных, получавших этот фермент. Гиалуронидаза увеличивает в 4—5 раз всасывание стрептомицина из полости матки у женщин с облитерированными маточными трубами [Rizov B. et al., 1972].

Большое число работ посвящено изучению влияния протеолитических ферментов — химотрипсина, трипсина, а также их сочетания на циркуляцию антибиотиков.

После введения крысам трипсина и химотрипсина в дозе 2 мг/кг концентрация бензилпенициллина в крови и органах животных увеличивалась на 46—102%, а при введении в дозе 10 мг/кг — на 61—116%. Трипсин и химотрипсин в этих же дозах повышали концентрацию в крови ампициллина на 20—130% и 37—167%, а оксациллина на 26—70% и 55—193%. Оба фермента оказывали одинаковое действие на кинетику антибиотиков [Гейтман И. Я. и др., 1975]. Химотрипсин в дозе 10 мг/кг, введенный одновременно с канамицином, повышал концентрацию антибиотика в организме крыс примерно в 2 раза; концентрация его в почках увеличивалась на 160—190%. При введении канамицина через 1 ч после инъекции фермента увеличение концентрации было примерно таким же, а при введении через 2 ч эффект был незначительным [Гейтман И. Я. и др., 1973]. Трипсин в дозе 0,3 мг увеличивал концентрации канамицина в крови, сальнике и брюшине крыс с экспериментальным гнойным перитонитом [Королева В. Г., 1978].

J. Roubertou с соавт. (1969) показали, что химотрипсин у здоровых животных, так же как у крыс с экспериментальной гранулемой, вызывает повышение концентрации тетрациклина в плазме, печени и легких максимально на 52, 37 и 51% соответственно. В плазме и печени это увеличение наблюдалось через 3 ч после введения антибиотика, в легких — через 5 ч. В том случае, если тетрациклин вводили за 8 ч до вскрытия животных (за 4 ч до последней инъекции химотрипсина), значимое увеличение концентрации антибиотика наблюдали только в плазме (23%). В опытах на крысах с экспериментальной гранулемой установлено, что только внутрибрюшинное введение

химотрипсина в больших дозах (40 мг/кг) изменяет фармакокинетику тетрациклина, вводимого крысам внутрь и внутримышечно. Внутримышечный путь введения ферментов не приводит к увеличению концентрации тетрациклина в организме крыс. Химопсин при внутрибрюшинном введении даже в больших дозах (50 мг/кг) не влияет на кинетику тетрациклина, вводимого крысам внутримышечно [Кивман Г. Я. и др., 1973]. Т. С. Харитоненко и Г. А. Михайлец (1978) показали, что введение крысам внутрь химотрипсина или террилитина не влияет на фармакокинетику морфоциклина и стрептомицина, также вводимых внутрь. Внутримышечное введение ферментов оказывает незначительное действие на распределение морфоциклина и существенно увеличивает концентрацию стрептомицина в сыворотке крови и почках, а также пролонгирует его пребывание в крови животных. Аналогичное действие оказывал формалин, на основании чего сделано предположение о возможности неспецифического влияния ферментов на распределение антибиотиков при внутримышечном введении в больших дозах, оказывающих местнораздражающее действие.

Изучение почечного выведения антибиотиков под влиянием химотрипсина показало, что экскреция с мочой бензилпенициллина увеличивается с 56 до 93%, метициллина — с 70 до 94%, оксациллина — с 63 до 89%, гентамицина — с 44 до 60%; фермент не влиял на выведение стрептомицина [Гейтман И. Я., Кивман Г. Я., 1976]. Почечный клиренс этих антибиотиков (кроме стрептомицина) увеличивался в 1½—2,2 раза (табл. 7).

Таблица 7. Почечный клиренс (мл/мин) антибиотиков у кроликов на фоне предварительного введения химотрипсина

Антибиотик	Почечный клиренс		
	без фермента	с ферментом	р
Бензилпенициллин	49,9	83,3	<0,02
Метициллин	81,2	152,0	<0,001
Оксациллин	95,4	210,0	<0,001
Стрептомицин	2,46	2,14	>0,05
Гентамицин	4,89	7,05	<0,05

Клинические исследования также свидетельствуют о возможности повышения содержания химиотерапевтических препаратов в крови при введении их с химотрипсином.

У больных хронической пневмонией после 8—10-дневного курса внутримышечного введения химотрипсина по 10 мг отмечено повышение концентрации в крови бензилпенициллина, метициллина и тетрациклина [Гейтман И. Я. и др., 1975]. Исследо-

вания, проведенные у хирургических больных, показали, что при введении химоциклина (препарат для приема внутрь, в состав которого входят 250 мг тетрациклина гидрохлорида и 50 000 ЕД химо трипсина) концентрация антибиотика в крови была выше в среднем в 3 раза, чем при приеме одного тетрациклина [Pessereau G. et al., 1970].

Антикоагулянты

У кроликов с экспериментальной пневмонией гепарин снижал концентрацию бензилпенициллина в крови в течение 1-го часа исследования; в дальнейшем срок нахождения препарата в крови у животных подопытной и контрольной групп выравнивается [Воронцова Г. В., Сазонов В. Ф., 1973]. После внутривенного введения гепарина крысам концентрации хлортетрациклина в крови и органах животных через 15 мин были выше, а в последующие сроки (до 6 ч) ниже, чем после введения одного антибиотика; гепарин снижал выведение препарата с мочой [Бродский Е. Я., 1969]. У собак введение гепарина приводило к снижению концентрации неомицина и морфоциклина в крови, а также удлиняло время циркуляции его; гепарин не влиял на циркуляцию в крови животных ристомицина и метициллина [Богомолова Н. С., 1969].

В литературе обсуждается также вопрос о влиянии химиотерапевтических препаратов на фармакокинетику антикоагулянтов [Serlin M. J., 1979]. Взаимодействие принимаемых внутрь антикоагулянтов с антибиотиками может осуществляться с помощью различных механизмов, как фармакодинамических, так и фармакокинетических. В виду того что кумариновые антикоагулянты (варфарин, аценокумарол и др.) элиминируются из организма путем метаболизма в печени, влияние рифампицина на этот процесс привлекает внимание исследователей. Было показано, что рифампицин укорачивает $T_{50\%}$ элиминации варфарина у людей с 47 до 18 ч. Возможно, по такому же механизму действуют гризеофульвин, левомицетин и хлортетрациклин.

Витамины

Аскорбиновая кислота повышает содержание антибиотиков в крови больных. Отмечено, что она не изменяет сроков выведения феноксиметилпенициллина с мочой у здоровых людей, но удлиняет их у больных.

Применение никотиновой кислоты вызывает повышение уровня бензилпенициллина в крови в 2—4 раза и увеличивает время его пребывания в организме.

Витамин B_6 значительно повышал почечную экскрецию нитрофурантоина у людей [Hüller H. et al., 1975].

При добавлении к дипасфену витаминов (B_1 , B_2 , B_5 , C) от-

мечается повышение содержания в крови ожоговых больных дихлортетрациклина и пасомицина; витамины не изменяли динамику концентрации компонентов в организме отоларингологических больных, несколько повышая концентрацию дихлортетрациклина и дигидрострептомицина в крови и миндалинах [Ведьмина Е. А. и др., 1968, 1969].

В эксперименте на животных показано, что в период генерализации туберкулезного процесса витамин D₂ повышает проникновение стрептомицина через тканевые барьеры [Архипова О. П., Уварова О. А., 1972].

Сульфаниламиды

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что лишь некоторые сульфаниламиды способны повышать содержание бензилпенициллина в крови; к числу таких препаратов относят сульфидин, сульфацил натрия, долгодействующий сульфаниламид паллидин. С другой стороны, не обнаружено какого-либо изменения фармакокинетических свойств бензилпенициллина под влиянием норсульфазола и сульфапиридазина в условиях однократного применения, несмотря на то что в почечной экскреции как бензилпенициллина, так и норсульфазола принимает участие активный транспорт в канальцах [Нефедова З. В., 1970].

Не выявлено влияния сульфадиазина на фармакокинетику нитрофурантона [Grühl P. et al., 1973].

Антибиотики

Применение бензилпенициллина вызывало снижение концентраций сульфаниламидов в тканях кроликов [Крылов Ю. Ф., 1964]. При однократном применении большим оксациллина и бензилпенициллина наблюдается повышение концентраций в крови последнего препарата, снижение объема плазмы, плазматического и почечного клиренса; в свою очередь высокие дозы бензилпенициллина изменяют фармакокинетические показатели оксациллина [Hitzemberger G., 1970]. Введение бензилпенициллина в дозе 50 000 ЕД/кг приводит к более медленному снижению концентрации левомицетина в крови детей и увеличению показателя T_{50%} в крови; константа элиминации антибиотика снижается с 0,32—0,43 до 0,105—0,193 ч⁻¹ [Wipendorfer A., 1972]. Снижается концентрация в крови у больных гентамицина при сочетанном его применении с карбенициллином, аналогичные результаты получены в эксперименте на кроликах [McLaughlin J. E., Reeves D. S., 1971]. Сыворотка крови в присутствии пенициллинов обладает свойством инактивировать гентамицин, а цефалоспориновые антибиотики не влияют на активность гентамицина.

Выше цитировались работы по фармакокинетической интерференции рифампицина с некоторыми лекарственными средствами. Принимая во внимание широкое применение рифампицина в комбинированной терапии туберкулеза, представляет интерес проследить его взаимодействие с некоторыми противотуберкулезными средствами.

Сочетание рифампицина с изониазидом является широко распространенной комбинацией при лечении туберкулеза и результаты их фармакокинетического взаимодействия изучались неоднократно. По данным R. P. Mouton с соавт. (1979), комбинированное применение изониазида (4 мг/кг в сутки) и рифампицина (600—1200 мг в сутки) приводило к снижению $K_{эл.}$ (с 0,348 до 0,275), $S_{кр.}$ (с 38 до 28 мг/л) у больных туберкулезом, что объясняется лучшим всасыванием антибиотика в отсутствие изониазида. Комбинированная терапия с изониазидом не влияла на концентрацию в крови больного метаболита рифампицина — дезацетилрифампицина. Применение в комбинации рифампицина не оказывало эффекта на содержание в крови изониазида, на скорость его элиминации и на $S_{кр.}$ При сочетанном назначении рифампицина (10 мг/кг) и изониазида (10 мг/кг) не выявлено взаимного влияния препаратов на скорость всасывания в кровь, содержание их в крови и скорость элиминации; скорость элиминации рифампицина из крови не менялась у быстрых и медленных инактиваторов изониазида.

В литературе имеются данные о влиянии некоторых противоопухолевых препаратов на распределение антибактериальных антибиотиков, о фармакокинетической интерференции между синтетическими противотуберкулезными препаратами и др.

Другие лекарственные средства

В клинических условиях отмечено снижение почечной экскреции нитрофурантоина под влиянием ацетилсалициловой кислоты [Hüller H. et al., 1975]. Салициловая кислота облегчает переход сульфадиметоксина из крови в ткани кроликов [Ита-перига Y. et al., 1974]. Отмечено увеличение содержания бензилпенициллина в спинномозговой жидкости у кроликов при предварительном введении салицилата [Spector R., Lorenzo A. V., 1974]. Холистриамин (сочетание ацетилсалициловой кислоты с варфарином и бутадионом) снижает максимальную концентрацию триметоприма, сульфаметоксазола, клиндамицина и осонно фузидина и цефалексина в крови у людей [Parsons R. L. et al., 1975]. Отмечено повышение в крови у больных концентрации феноксиметилпенициллина при одновременном использовании его с оксифенбутазоном [Frisk A. R., Tunevall G., 1972].

В крови и органах лабораторных животных наблюдали по-

вышение концентрации бензилпенициллина и феноксиметилпенициллина при их совместном введении с продигиозаном — полисахаридным комплексом, оказывающим неспецифическое стимулирующее действие на защитно-компенсаторные системы организма [Калинина Н. А. и др., 1972]. Изменения в выведении с желчью пенициллинов, тетрациклинов и рифамицина выявлены при их совместном применении с некоторыми холеретиками [Corpi G. et al., 1971].

В эксперименте [Macedo G. et al., 1972] и в клинике [Bach P., Leary W. P. P., 1972; Offermeier G. et al., 1972] наблюдали повышение концентраций антибиотиков в легких, бронхах, в отделяемом из носа и в мокроте в результате применения муколитического препарата бромгексина.

**КИНЕТИКА ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНИЗМЕ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА**

Существует много работ, посвященных разным вопросам фармакокинетики химиотерапевтических средств в организме экспериментальных животных и человека. Это связано с тем, что при испытании любого химиотерапевтического препарата желательнее всего выяснить, какие наименьшие дозы его обеспечивают терапевтический уровень действия. Разработка принципов применения того или иного лекарственного вещества в клинике (дозы, интервалы между введениями, путь введения и др.) основывается в большей части на данных о распределении препарата в организме экспериментальных животных и человека. Естественно, что сведений о циркуляции препаратов, созданных в 50—60-е годы и получивших широкое распространение в клинике (бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, основные антибиотики группы тетрациклинов, сульфаниламиды и некоторые другие), значительно больше, чем о менее широко используемых. Обширная литература посвящена применению ко-ским пенициллинам и цефалоспорином, широкое применение которых в клинической практике наблюдается в последние 15 лет.

В настоящем разделе, посвященном описанию распределения различных химиотерапевтических средств в организме экспериментальных животных и человека, мы не останавливаемся на препаратах, представляющих только исторический интерес (пенициллины F, K, некоторые тетрациклины), а также, за наибольшим исключением, на различных солях антибиотиков.

В связи с тем что по вопросу о циркуляции таких антибиотиков, как бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, стрептомицин, тетрациклин и некоторые другие, существует много работ, а некоторые из них подробно описаны в ряде монографий, мы сочли возможным остановиться главным образом на исследованиях последних лет.

Наряду с материалами по фармакокинетики лекарственных веществ, выпускаемых отечественной промышленностью, приводятся сведения о некоторых зарубежных препаратах кровью и тканями, проникновения их в клетки, а также особенностей фармакокинетики в условиях патологии, были разобраны в I разделе настоящей книги.

ФАРМАКОКИНЕТИКА
ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНЫХ АНТИБИОТИКОВ

Пенициллины

Бензилпенициллин (пенициллин) в виде калиевой и натриевой солей хорошо всасывается после парентерального введения. После внутримышечного введения пенициллина в дозе 10 000 ЕД/кг крысам концентрация его в крови через 15 мин—1 ч составляла 9,7—0,6 ЕД/мл, в сердце—3,2—0,3 ЕД/г, в печени—8,2—0,8 ЕД/г, в почках—47—4,1 ЕД/г, в тонкой кишке—14—13 ЕД/г. Препарат на протяжении 30—45 мин можно было определить в легких (7,3—1,2 ЕД/г), селезенке (1,1—0,4 ЕД/г), мышцах (2,2—0,8 ЕД/г), желудке (2,4—0,7 ЕД/г). После внутривенного введения продолжительность пребывания препарата в организме крыс была меньшей. В течение 45 мин антибиотик находили в крови (3,7—0,75 ЕД/мл) и в печени (2,6—0,9 ЕД/г), в течение 30 мин—в сердце (1,8—0,6 ЕД/г), легких (3,9—1,3 ЕД/г), селезенке (0,5—0,2 ЕД/г), в почках пенициллин определялся на протяжении 1½ ч в концентрации 18,0—1,4 ЕД/г. После введения внутрь препарат не был обнаружен в крови и органах, за исключением кишечника. Пенициллин не был обнаружен в печени и ткани мозга кроликов после внутримышечного введения в дозе 10 000 ЕД/кг. После внутривенного введения время циркуляции пенициллина меньше, чем после внутримышечного. Т_{50%} пенициллина в крови кроликов равняется 19,1—19,4 мин; объем распределения антибиотика составляет 103—106% от массы тела, плазматический клиренс—430—480 мл/мин на 1 м² [Рудзит Э. А., 1962].

Высокие концентрации пенициллина в крови, слизистой оболочке бронхов, паренхиме легких и бронхопульмональных лимфатических узлах у собак обнаружены после внутривенного и внутриартериального введения его [Неймарк И. И., Коломиец А. Я., 1970]. При внутривенном введении в дозе 15 тыс ЕД/кг кошкам пенициллин на протяжении 12 ч обнаруживали в лимфе уха (0,22—1,33 ЕД/мл), влаге камер глаза (0,019—1,33 ЕД/мл) и в спинномозговой жидкости (0,059—0,74 ЕД/мл) при содержании в сыворотке крови 25—0,06 ЕД/мл [Теплицкая Т. И., Плужников М. С., 1970].

После парентерального введения бензилпенициллина в крови у больных довольно быстро создаются терапевтические концентрации. После внутримышечного введения пенициллина в количестве 12 000—25 000 ЕД концентрации в крови на протяжении 2½ ч колебались от 0,47 до 0,02 ЕД/мл, после введения 30 000—50 000 ЕД—от 0,48 до 0,02 ЕД/мл, после введения

100 000 ЕД — от 0,52 до 0,03 ЕД/мл [Канторович Л. И., Лившиц Ф. О., 1949], а после введения 500 000 ЕД — от 8,2 до 2,1 ЕД/мл [Яковлев В. П., 1970].

Через 1—6 и 8 ч после внутривенного введения пенициллина в дозе 1 000 000 ЕД концентрация его в крови у больных составляла 12,7; 3,9; 1,7; 0,9; 0,3 и 0,1 мкг/мл. $K_{эл.}$ равна 0,7459 ч⁻¹, $T_{50\%}$ — 0,9 ч, $S_{кр.}$ — 20,3 мкг/мл в 1 ч, V_p — 29,5 л [Brogard J. M. et al., 1979]. При значительном увеличении дозы препарата (5 000 000—20 000 000 ЕД) концентрация его в крови была на много выше, но скорость снижения ее в крови не зависела от дозы. R. Colb с соавт. (1976) нашли, что после внутривенного введения больших доз (10 000 000 и 20 000 000 ЕД) $K_{эл.}$ составляла 1,0265 и 0,9422 ч⁻¹, $T_{50\%}$ — 0,6983 и 0,9073 ч, объем распределения — 20,7 и 13,3 л, $Cl_{пл.}$ — 358,4 и 168,2 мл/мин. По данным T. Bergan, B. Qydvin (1974), после внутривенной инфузии 10 000 000 ЕД концентрация пенициллина на протяжении 6 ч колебалась от 185,5 до 1,8 ЕД/мл, $T_{50\%}$ равнялось 0,86 ч.

После приема бензилпенициллина внутрь в крови обнаруживаются очень низкие концентрации антибиотика. Антибиотик достаточно хорошо всасывается после введения *per rectum*. После эндотрахеального применения бензилпенициллина в количестве 500 000 ЕД концентрация его в крови на протяжении 21 ч составляла 1,94—0,005 ЕД/мл, а после применения в виде аэрозоля на протяжении 12 ч — 0,96—0,11 ЕД/мл; в мокроте в первом случае препарат определялся в концентрации 1550—0,6 ЕД/мл, во втором — 3700—3 ЕД/мл [Сазонов В. Ф., 1974].

Бензилпенициллин плохо проникает через неповрежденные мозговые оболочки, во внутренние ткани глаза, через серозные и синовиальные оболочки. При воспалительных изменениях проникновение антибиотика в спинномозговую жидкость, плевральную, асцитическую и синовиальную жидкости увеличивается. После введения 1 млн. ЕД препарат на протяжении 8 ч обнаруживался в секрете верхнечелюстного синуса в концентрациях 1,2—0,1 мкг/мл при содержании в крови 7—0,1 мкг/мл [Lundberg S., Malmberg A., 1974]. Бензилпенициллин проникает через плацентарный барьер, обнаруживаясь в крови плода в концентрациях, составляющих 10—50% от концентраций в крови матери.

Бензилпенициллин в больших количествах выводится с мочой. У крыс экскреция составляет около 50%, у кроликов — 50—87%. Почечный клиренс бензилпенициллина у кроликов равняется 147—275 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1970]; почечный клиренс инулина составляет только 15% почечного клиренса пенициллина. У людей с мочой экскретируется 60—90% антибиотика [Tuano S. V. et al., 1966; Яковлев В. П., 1970], при этом большая часть его (свыше 80%) выводится в первые часы. Почечный клиренс бензилпенициллина составляет 385,8 мл/мин на 1,73 м² [Tuano S. V. et al., 1966]. После эндо-

трахеального применения с мочой выводилось 27,6%, а после введения в виде аэрозоля — 6,8% [Сазонов В. Ф., 1974]. Выведение антибиотика происходит с помощью клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Пробеницид, блокирующий канальцевый аппарат почек, вызывает снижение почечного клиренса у людей с 385,8 до 120,3 мл/мин на 1,73 м² [Tuano S. B. et al., 1966]. Одновременно наблюдается повышение концентрации пенициллина в крови.

Выводится пенициллин с мочой как в неизменном виде, так и в виде метаболитов. Л. М. Якобсон с соавт. (1970) нашли в моче людей, леченных терапевтическими дозами антибиотика, кроме исходного препарата, его метаболиты, обладающие биологической активностью, — 6-АПК и *p*-оксибензилпенициллин — пенициллин «Х».

Часть антибиотика выводится из организма внепочечным путем. Внепочечный клиренс пенициллина у кроликов составляет 98 мл/мин на 1 м². Важным органом экскреции пенициллина является печень. В опытах с перфузируемой печенью крыс было показано, что за 2 ч выделяется 28,3% радиоактивного пенициллина, из них 10,5% — в активной форме [Kind A. C. et al., 1968]; у кроликов при перфузии печени с желчью выделялось 5% [Brogard J. M. et al., 1979].

Высокие концентрации пенициллина обнаружены в желчи людей. У больных с Т-образным дренажем после внутривенного введения 1 млн. ЕД концентрация пенициллина в желчи через 1, 2 и 3 ч составляла 12, 18 и 8,4 мкг/мл, выведение — 0,12%, печеночный клиренс — 35 мл/ч [Brogard J. M. et al., 1979]. Небольшие количества пенициллина выводятся с молоком, потом, слюной. Описанные калиевая и натриевая соли пенициллина быстро выводятся из организма. Для длительного поддержания необходимой концентрации антибиотика в крови используют его труднорастворимые соли — новокаиновую и N, N'-дибензилэтилендиаминовую.

Новокаиновая соль бензилпенициллина является препаратом пролонгированного действия, вследствие плохой растворимости медленно всасывается в кровь. Концентрация в крови после внутримышечного введения определяется на протяжении 12—24 ч. По данным L. Henry с соавт. (1957), на протяжении 6 ч после введения 200 000 ЕД новокаиновой соли пенициллина концентрация антибиотика в крови колебалась от 0,92 до 0,35 ЕД/мл; за сутки выделялось с мочой 73,7% антибиотика.

Экмоновоциллин — сочетание новокаиновой соли бензилпенициллина с 0,25% водным раствором экмолина, обладающее пролонгированным действием: после внутримышечного введения терапевтические концентрации пенициллина в крови определяются на протяжении 24—36 ч.

Бициллин — **дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина (бензатинпенициллин)**. Вследствие замедленного всасыва-

ния в кровь обладает пролонгированным действием. При введении в дозе 300 000 ЕД задерживается в организме до 7 сут, а при введении в дозе 600 000 ЕД — до 10 сут. Концентрация в крови у людей после внутримышечного введения в дозе 300 000 ЕД обычно находится на уровне 0,13—0,05 мкг/мл.

С целью быстрого достижения высокой концентрации в крови в сочетании с длительным пребыванием в организме созданы комбинированные препараты солей пенициллина.

Бициллин-2 — смесь калиевой (100 000 ЕД) и дибензилэтилендиаминовой (300 000 ЕД) солей, обеспечивающая высокую концентрацию в крови в первые часы после введения за счет 1-го компонента и длительное пребывание в крови — за счет второго.

Бициллин-3 — смесь калиевой, новокаиновой и дибензилэтилендиаминовой солей пенициллина. Высокая концентрация в первые часы после введения обеспечивается за счет калиевой соли, умеренная концентрация в крови в течение суток — за счет новокаиновой соли и низкая, но сохраняющаяся в крови в течение нескольких суток — за счет дибензилэтилендиаминовой соли. Через 2 ч после внутримышечного введения бициллина-3 в дозе 600 000 ЕД концентрация в крови больных составляет 0,24—2,1 ЕД/мл, через 4 ч — 0,6—2,8 ЕД/мл и через 72—96 ч — 0,06 ЕД/мл. По другим данным, через 1, 3, 5, 24 ч и 5 сут после внутримышечного введения 1 200 000 ЕД бициллина-3 концентрация его в крови больных составляла соответственно 8—16; 1—4; 0,5—1,0; 0,125—0,25 и 0,06—0,1 ЕД/мл; при увеличении дозы препарата в 1-е сутки определяли более высокую концентрацию и пенициллин содержался в крови в течение 10—39 сут.

Бициллин-5 — сочетание 1 200 000 ЕД дибензилэтилендиаминовой соли и 300 000 ЕД новокаиновой соли пенициллина. После внутримышечного введения бициллина-5 концентрация в крови у людей в 1-е сутки составляла 0,462 ЕД/мл, во 2-е — 0,385 ЕД/мл, на 3-и — 0,2 ЕД/мл, 5-е — 0,131 ЕД/мл, 10-е — 0,04 ЕД/мл, 20-е — 0,06 ЕД/мл, 25-е — 0,06 ЕД/мл и на 30-е — 0,04 ЕД/мл [Гинзбург Б. Х., Кондратенко Т. М., 1968].

Феноксиметилпенициллин хорошо всасывается в кровь после приема внутрь. В опытах на мышах было показано, что после введения внутрь в дозе 5000 ЕД концентрация в крови через 1—6 ч составляла 3,8—0,1 ЕД/мл; в эти же сроки в печени мышей содержалось 4,2—0,73 ЕД/г, в селезенке — 2,5—0,23 ЕД/г, легких — 4,62—0,22 ЕД/г, почках — 9,72—0,97 ЕД/г. Через 9 ч, когда препарат в сыровотке крови не обнаруживался, в органах он содержался в концентрации 0,15—0,55 ЕД/г; антибиотик был найден в печени и почках через 12 и 24 ч в концентрации 0,1—0,5 ЕД/г [Сулейменов Б. М. и др., 1969]. По нашим данным, после введения феноксиметилпенициллина внутрь в дозе 10 000 ЕД/кг препарат содержится в крови крыс через 15 мин — 2 ч в концентрации 1,1—0,6 ЕД/мл, а в почках — 4,4—1 ЕД/г;

на протяжении всего периода исследования препарат не был обнаружен в сердце, легких, селезенке и печени и содержался в большом количестве в желудке и кишечнике.

При повышении дозы до 100 000 ЕД феноксиметилпенициллина обнаруживался в легких (0,65—0,19 ЕД/г) и селезенке (0,78—0,14 ЕД/г); в печени антибиотик не найден.

После внутримышечного введения феноксиметилпенициллина концентрация его в крови у крыс в течение 1½ ч колебалась от 27 до 0,3 ЕД/мл; через 15—30 мин после введения антибиотик находился в сердце (3,3—0,7 ЕД/г), легких (5,5—1,1 ЕД/г), селезенке (2,7 ЕД/г), мышцах (2,1 ЕД/г), желудке (3,5 ЕД/г). В почках и тонкой кишке препарат определялся соответственно в течение 1 и 2 ч в концентрации 39—2,5 ЕД/г и 5,8—1,9 ЕД/г. В печени антибиотик не обнаружен. Через 15—45 мин после внутривенного введения в крови содержалось 7,6—0,3 ЕД/мл; препарат обнаружен через 15 мин в сердце (1,1 ЕД/г), легких (2,3 ЕД/г), селезенке (0,4 ЕД/г), мышцах (1 ЕД/г) и желудке (0,8 ЕД/г). В почках феноксиметилпенициллина находили на протяжении 1 ч (12—0,8 ЕД/г), а в тонкой кишке — на протяжении 2 ч (7,7—5,3 ЕД/г). После внутримышечного введения в дозе 5000 ЕД/кг феноксиметилпенициллин содержался в крови кроликов на протяжении 2 ч в концентрации 3—0,2 ЕД/мл, а после введения в дозе 20 000 ЕД/кг — 9,5—0,6 ЕД/мл; после внутривенного введения концентрация в крови определялась соответственно дозам на протяжении 50 мин (3—0,68 ЕД/мл) и 2 ч (14,5—1 мкг/мл). Ни при одном способе введения антибиотик не был обнаружен в ткани мозга. Т₅₀% феноксиметилпенициллина в крови у кроликов при внутривенном введении составляет 21,7—22,8 мин, С_{пл.} — 701—1083 мл/мин на 1 м², V_p — 171% от массы тела.

Феноксиметилпенициллин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта у людей (табл. 8). После приема препарата

Таблица 8. Уровень концентрации пенициллина в сыворотке крови после введения феноксиметилпенициллина¹

Путь введения	Доза, млн. ЕД	Концентрация (ед/мл) через					
		30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	3 1/2 ч	4 ч
Внутрь	0,5	2,7	2,9	1,8	0,8	—	0,2
»	1,0	4,9	5,6	2,8	1,2	—	0,5
Внутривенно	1,0	15,5	4,3	0,9	0,3	0,1	—

¹ Данные С. Симон с соавт. (1976).

в виде таблеток концентрация его в крови была выше, чем после приема в капсулах [Hejzar M. et al., 1971].

После приема внутрь феноксиметилпенициллина и внутримышечного введения бензилпенициллина только в первые 30 мин

бензилпенициллин содержится в крови в несколько больших концентрациях, а в дальнейшем концентрация обоих препаратов существенно не различается. $T_{50\%}$ антибиотика в крови равно 0,47—0,49 ч, $K_{эл.}$ — 2,37—2,42 ч⁻¹, $S_{кр.}$ после приема 500 000 и 1 000 000 ЕД — 6,1—11,35 ЕД/мл в 1 ч [Simon C. et al., 1976]. После внутривенного введения 1 000 000 ЕД концентрация препарата быстро снижалась с 48 ЕД/мл (через 8 мин) до 15,5 ЕД/мл (через 30 мин); препарат определялся в крови в течение 3½ ч (см. табл. 8). $T_{50\%}$ при внутривенном введении равно 0,45 ч, а $S_{кр.}$ — 20,77 ЕД/мл в 1 ч [Simon C. et al., 1976]. Феноксиметилпенициллин обнаружен в ткани щитовидной железы, в плевральной и асцитической жидкости и не найден в спинномозговой жидкости после приема 1 000 000 ЕД. Средняя концентрация пенициллина в жидкости камер глаза после приема 1 200 000 ЕД составляла 15% от содержания в крови [Engels T. et al., 1979]. После приема 0,8 г концентрация в слизистой оболочке верхнечелюстного синуса не превышала 0,1 мкг/г при содержании в крови 3—0,1 мкг/мл [Lundberg C., A. Malmberg, 1974]. При приеме 500 мг в слюне и слизистой оболочке дёсен препарат обнаруживали в концентрации 0,139—0,005 и 0,44—0,06 мкг/мл [Sukhotiratana M. et al., 1975].

Феноксиметилпенициллин выводится из организма в основном почками. После внутривенного введения с мочой кроликов за 2—4 ч экскретировалось 50—70% препарата, почечный клиренс составлял 130—340 мл/мин на 1 м², при этом 14% выводилось за счет фильтрации в клубочках, 86% — при участии механизмов активной секреции в почечных канальцах. У людей почечная экскреция антибиотика составляет 20—40%.

Одновременное с антибиотиком применение пробеницида приводит к повышению концентрации препарата в крови и снижению выведения с мочой. Выводится антибиотик в неизменном виде и в виде метаболитов. После введения мышам в моче обнаружено небольшое количество 6-АПК; 6-АПК обнаружена также в кишечнике. Предполагается, что отщепление ацильной боковой цепи пенициллина происходит в кишечнике, а затем 6-АПК всасывается в кровь и выделяется с мочой. Установлено существование активных метаболитов феноксиметилпенициллина в моче кроликов и крыс. Часть антибиотика выводится из организма внепочечным путем.

Внепочечное очищение феноксиметилпенициллина у кроликов превышает почечное в 2,2—5 раз.

Большие концентрации антибиотика обнаружены в желчи.

Оксациллин хорошо всасывается в кровь как после парентерального введения, так и после приема внутрь.

После введения внутрь в дозе 100 мг/кг оксациллин определялся в сыворотке крови крыс (3,3—1, 29 мкг/мл) и легких (0,74—0,42 мкг/г) в течение 2 ч, в почках (2,6—0,49 мкг/г) — 6 ч, печени (6,7—0,28 мкг/г) — 8 ч [Лобусева А. Н. и др.,

1975]. При внутримышечном введении оксациллина определялся в сыворотке крови крыс в концентрации 4,4—0,88 мкг/мл, в легких — 2—0,29 мкг/г, печени — 5,3—0,51 мкг/г, почках — 4,7—0,18 мкг/г, а после внутривенного введения в той же дозе соответственно — 82—0,6 мкг/мл; 4,5—0,17 мкг/г, 17—0,2 мкг/г, 25—0,11 мкг/г [Васильев В. К., 1977]. Высокие концентрации антибиотика после введения внутрь обнаружены в печени, почках и желудочно-кишечном тракте, а после парентерального введения, кроме того, в сердце, легких, селезенке и мышцах крыс. После внутримышечного введения в дозе 5000 ЕД/кг оксациллина содержался в крови кроликов на протяжении 70 мин (8,5—2,9 ЕД/мл), после введения в дозе 20 000 ЕД/кг — на протяжении 150 мин (24,5—2,8 ЕД/мл), после внутривенного введения в дозе 20 000 ЕД/кг — на протяжении 2 ч (33,7—2,7 ЕД/мл); $T_{50\%}$ в крови при внутривенном введении равно 20—25,1 мин, плазматический клиренс — 280—370 мл/мин на 1 м², объем распределения 80% от массы тела [Яковлев В. П., Кивман Г. Я., 1969]. Высокие концентрации оксациллина после парентерального введения и применения внутрь обнаружены в крови собак [Васильев В. К., 1977].

Клиническое изучение показало, что оксациллин хорошо всасывается в кровь как после приема внутрь, так и после парентерального применения (табл. 9). Прием пищи снижает всасы-

Таблица 9. Уровень концентрации оксациллина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через					5 ч
		30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	
Внутрь	0,25	1,78	0,99	0,74	0,56	0,34	Следы
»	0,5	3,17	2,52	1,77	1,09	0,74	0,34
Внутримышечно	0,25	3,63	2,64	1,65	1,09	0,69	0,36

¹ Данные Т. В. Васильевой с соавт. (1975).

вание препарата. При повторном применении кумуляции в крови не обнаружено. $T_{50\%}$ оксациллина в крови равно 23 мин, плазматический клиренс — 380 мл/мин на 1,73 м² [King A. S. et al., 1970]. Через 15 мин после разового внутривенного введения микроструйно 0,5 г концентрация оксациллина в крови больных составляла 30—100 мкг/мл, через 1 ч — 3—8 мкг/мл, через 3—4 ч — 0—2,8 мкг/мл; $T_{50\%}$ равно 18—23 мин [Ханмова М. Д. и др., 1979].

Высокая концентрация оксациллина обнаружена в крови у детей. $T_{50\%}$ оксациллина в крови после внутримышечного введения детям разного возраста колеблется от 95 до 45 мин.

Оксациллин проникает в плевральную, синовиальную и асцитическую жидкости, уровень его в которых может достигать 50% от содержания в крови. Определяется в костной ткани

(0,3—14,5 мкг/г) и в синовиальной ткани (0,3—5,6 мкг/г) у ортопедических больных [Fitzgerald R. H. et al., 1978]. Обнаруживается в ткани миндалин у больных хроническим тонзиллитом [Ермолаева З. В. и др., 1969]. Антибиотик проникает через плацентарный барьер, а также обнаруживается в молоке у родильниц [Кулаков В. П. и др., 1978].

Оксациллин в больших количествах экскретируется с мочой. У кроликов после внутривенного введения им препарата с мочой выводилось 50—70%; почечный клиренс составлял около 150 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., Кивман Г. Я., 1969]. Оксациллин выводится главным образом путем канальцевой секреции.

После парентерального введения у человека с мочой экскретируется 48—60% оксациллина [Кулаков В. И. и др., 1978; Ханимова М. Д. и др., 1979; Яковлев В. П., 1971]. После приема внутрь выведение с мочой снижается и колеблется от 16 до 45% [Яковлев В. П. и др., 1971; Bergeron M. G. et al., 1976]. Большая часть антибиотика выделяется в первые часы после введения. Почечный клиренс оксациллина при внутривенном введении почти в два с лишним раза выше клиренса креатинина и составляет 45% от клиренса бензилпенициллина. В моче обнаружены метаболиты оксациллина, составляющие 20,7% [Thijssen H. N. W., Mattie H., 1976]. Внепочечный клиренс оксациллина составляет 179 мл/мин на 1 м² и превышает почечный клиренс в 1¹/₅—1¹/₂ раза [Яковлев В. П., Кивман Г. Я., 1969].

Значительная часть оксациллина экскретируется с желчью.

Клоксациллин хорошо всасывается в кровь как после парентерального введения, так и после приема внутрь. После внутримышечного введения в дозе 5000 и 20 000 ЕД/кг клоксациллин определялся в крови кроликов на протяжении 50 мин и 1¹/₂ ч в концентрации 11—3,4 и 28,6—7,5 ЕД/мл соответственно, а после внутривенного введения в дозе 20 000 ЕД/кг — на протяжении 1¹/₂ ч в концентрации 49,7—3,5 ЕД/мл; T₅₀% антибиотика в крови составляло 19,6 мин, а C_{1пл.} — 340,4 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., Кивман Г. Я., 1969].

Всасывание принятого внутрь ³⁵S-клоксациллина в верхних отделах тонкого кишечника достигает 60%; максимальное содержание радиоактивности в плазме наблюдается через 1 ч — 8,5—11,6% от принятой дозы [Hellström K. et al., 1974].

Концентрация клоксациллина в крови у людей представлена в табл. 10. Наличие пищи в желудочно-кишечном тракте снижает всасывание антибиотика. Высокие концентрации клоксациллина в крови обнаруживаются после внутримышечной инъекции. Концентрация его в крови как после приема внутрь, так и после внутримышечного введения выше, чем после введения равных доз оксациллина [Яковлев В. П. и др., 1971].

После внутривенного введения клоксациллина константа скорости элиминации равна 1,26 ч⁻¹, T₅₀% — 33 мин, C_{1пл.} —

Таблица 10. Уровень концентрации клоксациллина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через				
		30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч
Внутрь	0,25	2,2	3,6	0,2	0,2	—
>	0,5	7,4	9,1	4,8	0,2	—
>	1,0	11,8	18,7	11,5	2	—
Внутривенно	2,0	114,2	49,9	15,2	2,7	0,36

¹ Данные Т. Bergan, В. Qydvин (1974) и др.

155 мл/мин, V_p — 6,55 л, $S_{кр.}$ — 223 мкг/мл в 1 ч, биодоступность антибиотика после приема внутрь равна 36,9—48,5% [Nauta E. H., Mattie H., 1976].

Значительное количество клоксациллина выводится из организма с мочой. У крыс за 24 ч с мочой экскретируется 20—40% введенного внутрь антибиотика, а после внутримышечного введения — 40—50%. У кроликов в течение 4 ч после внутривенного введения выводится с мочой 54% антибиотика [Яковлев В. П., Кивман Г. Я., 1969].

У человека после приема клоксациллина внутрь почечная экскреция составляет 15—50%. Основная масса антибиотика выводится в первые часы после введения. Прием пищи несколько снижает выведение антибиотика. Показатель почечной экскреции после внутривенного введения равняется 67,6%. Одновременное введение пробеницида снижает выведение и повышает концентрацию антибиотика в крови, а также длительность циркуляции в организме. Почечный клиренс клоксациллина составляет 287,7 мл/мин [Modr Z., Dvoracek K., 1969]. Выведение клоксациллина из организма происходит как в неизменном виде, так и в виде метаболитов, количество которых составляет 10—14% [Thijssen H. H. W., Mattie H., 1976].

С помощью внепочечных механизмов из организма животных удаляется около 50% клоксациллина, внепочечный клиренс препарата у кроликов составляет 218 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., Кивман Г. Я., 1969]. Одним из главных путей внепочечной элиминации клоксациллина является выведение с желчью. У крыс с желчью экскретируется до 20% препарата. У человека за 24 ч после приема внутрь с фекалиями выделялось 33%, после внутривенного применения — 11% [Hellström K. et al., 1974]. Внепочечный клиренс клоксациллина равен 41,3 мл/мин [Nauta E. H., Mattie H., 1976].

Диклоксациллин хорошо всасывается в кровь как после парентерального введения, так и после приема внутрь. Препарат в течение 4 ч определялся в сыворотке крови (8,2—1,38 мкг/мл) и легких (1,35—0,16 мкг/г), 6 ч — в почках (3,9—0,46 мкг/г) и 8 ч — в печени (11,7—0,34 мкг/г) крыс после введения его внутрь в дозе 100 мг/кг [Лобусева А. Н. и др., 1975].

Диклоксациллин содержался в крови и органах крыс в более высоких концентрациях, чем оксациллин [Васильев В. К., 1977]. После внутримышечного введения диклоксациллина в дозе 5000 и 20 000 ЕД/кг концентрации препарата в крови кроликов определялись на протяжении 2½ ч (14—2,8 и 32—1,5 ЕД/мл соответственно). После внутривенного введения в дозе 20 000 ЕД/кг концентрация в крови через 30 мин составляла 52 ЕД/мл, а через 2 ч — 2,7 ЕД/мл; $T_{50\%}$ равнялось 43 мин, $Cl_{пл.}$ — 142 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1973].

В опытах на собаках подтверждено, что диклоксациллин лучше всасывается из желудочно-кишечного тракта по сравнению с другими изоксазолилпенициллинами [Лобусева А. Н. и др., 1975; Васильев В. К., 1977].

В клинических условиях отмечено удовлетворительное всасывание диклоксациллина в кровь при энтеральном и парентеральном введении его (табл. 11).

Таблица 11. Уровень концентрации диклоксациллина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через			
		1 ч	2 ч	4 ч	6 ч
Внутрь	0,25	4,3	6,4	2,6	0,4
»	0,5	9,5	12	5,1	2,2
Внутримышечно	0,25	6,8	5,5	2,2	<0,3
»	0,5	11,2	11,9	6,4	2,9
Внутривенно	0,5	14,3	6,7	0,9	0,3

¹ Данные Р. Наутап (1965).

Высокую концентрацию диклоксациллина в крови определяли и другие исследователи, причем большинство из них отмечают, что она была выше, чем таковая оксациллина и оксаметициллина. По данным Z. Modr и K. Dvogacek (1969), соотношение между самыми высокими концентрациями оксациллина, оксаметициллина и диклоксациллина в крови после внутривенного введения составляет 1:1,27:3,32, а после приема внутрь — 1:1,36:2,32. При повторном введении антибиотика 4 раза в день концентрация его в крови через 3 дня была такой же, что и после однократного применения. $T_{50\%}$ диклоксациллина в крови после приема внутрь составляет около 3 ч. $Cl_{пл.}$ равен 197,5 мл/мин [Modr Z., Dvogacek K., 1969]. После внутривенного введения диклоксациллина $K_{эл.}$ равнялась 0,99 ч⁻¹, $T_{50\%}$ — 42 мин, $S_{кр.}$ — 307 мкг/мл в 1 ч, $Cl_{пл.}$ — 110,8 мл/мин, V_p — 5,99 л. После приема внутрь биодоступность препарата составляла 49—74% [Nauta E. N., Mattie H., 1976]. Антибиотик обнаруживался в ткани матки у гинекологических больных. Концентрация диклоксациллина в ткани миндалин у больных хроническим тонзилитом

зиллитом через 1—12 ч составляла 4,5—0,09 мкг/г [Ермольева З. В. и др., 1969].

Диклоксациллин в больших количествах экскретируется с мочой. За 4 ч после внутривенного введения с мочой у кроликов выводится 46,7% препарата; почечный клиренс составляет 91,8 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1973]. У человека после приема антибиотика внутрь с мочой выводится 34—76%, после внутримышечного введения — 58—64%, после внутривенного — 65—67% [Яковлев В. П. и др., 1971; Naumann P., 1965; Modr Z., Dvoracek K., 1969]; почечный клиренс составляет 67,4 мл/мин [Nauta E. H., Mattie H., 1976]. В моче людей обнаружено 15% метаболитов диклоксациллина [Thijssen H. H. W., Mattie H., 1976].

Внепочечный клиренс диклоксациллина у человека равен 43,4 мл/мин [Nauta H., Mattie H., 1976]. Часть препарата экскретируется из организма с желчью.

Флюклоксациллин хорошо всасывается как после парентерального введения, так и после введения внутрь. После внутримышечного введения препарата кроликам в дозе 5000 и 20 000 ЕД/кг концентрация его в крови в течение 1½ ч составляла соответственно 9—1,7 и 22,9—3,1 ЕД/мл; после внутривенного введения в дозе 20 000 ЕД/кг концентрация в крови колебалась от 38,8 ЕД/мл (через 10 мин) до 2,8 ЕД/мл (через 2 ч). Т_{50%} равнялось 41,8 мин, плазматический клиренс—192,2 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1973].

Высокая концентрация флюклоксациллина найдена в крови человека (табл. 12).

Таблица 12. Уровень концентрации флюклоксациллина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через					
		30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч
Внутрь	0,125	1,9	5,8	2,9	1,1	1,0	—
»	0,25	6,9	8,8	5	2,2	1,0	—
»	0,5	13,9	14,5	6,7	4,4	2,2	—
Внутривенно	2,0	135,8	64,2	27,7	—	6,5	2,1

¹ Данные R. Sutherland и др. (1970). T. Bergan, B. Qydvин (1974).

После приема флюклоксациллина с пищей всасывание продолжалось в течение более длительного времени, а концентрация в крови была ниже, чем после приема антибиотика натощак [Sutherland R. et al., 1970]. Высокая концентрация в крови была обнаружена после внутримышечного введения препарата [Яковлев В. П. и др., 1971; Sutherland R. et al., 1970].

Концентрация в крови флюклоксациллина была близкой концентрации диклоксациллина и превосходила соответствующие показатели, полученные для других изоксазолилпеницил-

линов. По данным R. Sutherland с соавт. (1970), отношение концентраций в крови оксациллина, флюксоциллина, диклоксациллина и флюксоксациллина составляет 1:2:4:4. Плазматический клиренс флюксоксациллина равен 204,2 мл/мин, объем распределения — 16 792 л, $T_{50\%}$ после приема внутрь — 77,6 мин, после внутривенного введения — 57,6 мин [Dvogacek K. et al., 1974].

Флюксоксациллин в больших количествах выводится с мочой. За 4 ч после внутривенного введения у кроликов с мочой выделялось 45% препарата [Яковлев В. П., 1973]; $Cl_{пл.}$ равнялся 109,1 мл/мин на 1 м². Выведение антибиотика у человека с мочой составляет после приема внутрь — 37—55%, после внутримышечного введения — 61—73%, после внутривенного введения — 77% [Яковлев В. П. и др., 1971; Sutherland R. et al., 1970; Dvogacek K. et al., 1974; M. G. Bergeron et al., 1976]. Почечный клиренс препарата равен 154,8 мл/мин, внепочечный клиренс — 49,4 мл/мин [Dvogacek K. et al., 1974]. В моче людей обнаружены метаболиты флюксоксациллина в количестве 10,2% [Thijssen H. N. W., Mattie H., 1976].

Метициллин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, в связи с чем применяется только парентерально. При внутривенном введении в дозе 5000 и 20 000 ЕД/кг метициллин определялся в крови кроликов в течение 1½ и 3 ч в концентрациях 5,1—1,9 и 29,7—1,5 ЕД/мл. После внутривенного введения в дозе 20 000 ЕД/кг концентрация в крови колебалась от 45,5 ЕД/мл (через 10 мин) до 2,5 ЕД/мл (через 2 ч); $T_{50\%}$ равнялось 27,8 мин, плазматический клиренс — 317,6 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1972].

Препарат хорошо всасывается после внутримышечного введения (табл. 13). При повторном введении кумуляции в крови

Таблица 13. Уровень концентрации метициллина в сыворотке крови после внутримышечного введения¹

Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через						
	36 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч
0,5	9—12	7—8,5	2,5—4	0,3—0,6	0,04—0,2	0	0
1,0	5—21	8—24	7—13	3—6	1—1,5	0,2—1,0	0
2,0	25	26	8—21,5	6—8	1,5—6,3	0,3—1,5	0,4—1

¹ По С. М. Навашину и И. П. Фоминной (1974).

не отмечалось. Определяется в костной ткани (0,5—10,3 мкг/г) и в синовиальной ткани (0,8—3,4 мкг/г) у ортопедических больных [Fitzgerald et al., 1978]. Метициллин проникает через серозные и синовиальные оболочки и обнаруживается в высоких концентрациях в плевральной, асцитической, перикардальной и синовиальной жидкостях; в норме он не проникает через

гематоэнцефалический барьер. В высоких концентрациях обнаруживается в ткани миндалин у больных хроническим тонзиллитом [Ермольева З. В. и др., 1969], проникает через плацентарный барьер [Минасова Г. С., 1971], определяется в молоке у родильниц [Кулаков В. И. и др., 1978].

Метициллин в больших количествах (52—57%) выводится из организма с мочой. Выделяется метициллин почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Введение пробенцида снижает выведение метициллина через почки и увеличивает его концентрацию в крови. Метициллин выводится с мочой в неизмененном виде, активных метаболитов в моче не обнаружено.

Во внепочечном очищении организма от метициллина определенная роль принадлежит печени.

Нафциллин хорошо всасывается в кровь как после внутримышечного введения, так и после приема внутрь; он определяется в терапевтических концентрациях в крови на протяжении 6—8 ч. После приема внутрь 500 мг нафциллина он содержался в крови у людей в концентрациях 3,3—0,09 мкг/мл, а после внутривенного введения — 19,2—0,1 мкг/мл (в течение 6 ч); плазматический клиренс антибиотика составляет 663,3 мл/мин, объем распределения — 56,6 л, $T_{50\%}$ после приема внутрь 59,9 мин, после внутривенного введения 59,3 мин [Dvoracek K. et al., 1974]. По данным J. P. Marshall с соавт. (1977), $T_{50\%}$ нафциллина в крови здоровых лиц равнялось 1,02 ч, $Cl_{пл.}$ 583,7 мл/мин. Сравнение циркуляции нафциллина и оксациллина, проведенное А. С. Kind с соавт. (1970), показало, что после однократного внутривенного введения натриевой соли нафциллина в дозе 0,5 г, концентрация антибиотика в крови у здоровых лиц на протяжении периода исследования (2 ч) была ниже, чем после введения натриевой соли оксациллина в той же дозе. После однократной внутривенной инфузии в дозе 750 мг в течение 3 ч со скоростью 250 мг/ч, концентрация нафциллина была примерно такой же, что и оксациллина; через 30 мин после окончания инфузии снижение концентрации в крови оксациллина происходило быстрее, чем нафциллина. Прием пищи снижает поступление антибиотика в кровь и уменьшает количество выводимого с мочой препарата.

После внутривенного введения антибиотик выводится с мочой в количестве 38—49%, после внутримышечного — 31%, а после приема внутрь — 11—17% [Kind A. et al., 1970; Dvoracek K. et al., 1974; Marshall J. P. et al., 1977]. Введение пробенцида вызывает повышение концентрации нафциллина в крови и снижение выведения его с мочой. Почечный клиренс нафциллина составляет 410 мл/мин на 1,73 м², а константа элиминации — 2% в 1 мин [Kind A. C. et al., 1970]. По данным J. Marshall с соавт. (1977), почечный клиренс нафциллина равен 144,9 мл/мин; печеночный клиренс — 434,56 мл/мин. Отмечена

высокая экскреция нафциллина с желчью. Внепочечный клиренс антибиотика равен 341 мл/мин [Dvogasek K. et al., 1974].

Ампициллин хорошо всасывается как при парентеральном введении, так и после приема внутрь. По данным М. Nishida с соавт. (1970), концентрация ампициллина в сыворотке крови кроликов в течение 2 ч после однократного внутривенного введения в дозе 20 мг/кг составляла 37,3 — менее 0,5 мкг/мл, после внутримышечного введения крысам — 14,3 — менее 0,1 мкг/мл, кроликам — 16,3 — менее 0,5 мкг/мл, у собак после введения антибиотика в дозе 10 мг/кг соответственно — 16,2—0,2 мкг/мл. После внутримышечного введения крысам 20 мг/кг препарат в течение 30 мин — 3 ч определялся в печени (50,8—1,4 мкг/г), почках (62—1,6 мкг/г), легких (4,5—0,2 мкг/г), сердце (1,7—менее 0,2 мкг/г), селезенке (1,8 — менее 0,1 мкг/г), а после подкожного введения — соответственно 30,4—1,4; 30,4—0,8; 3 — менее 0,2; 1,4 — менее 0,2; 1,4 — менее 0,2 мкг/г. Через 30 мин после однократного внутривенного введения кроликам в дозе 20 мг/кг препарат обнаруживали в печени (5,6 мкг/г), в почках (317 мкг/г), легких (14,4 мкг/г), сердце (9 мкг/г), селезенке (7,8 мкг/г), мышцах (3,3 мкг/г); содержание антибиотика в органах после внутримышечного введения составляло соответственно 7,1; 83; 9,4; 4,6; 2,2 и 0,2 мкг/г, а после подкожного введения — 2,3; 120,9; 5,6; 4,4; 1,9 и 1,7 мкг/г. $T_{50\%}$ в крови кроликов после внутривенного введения составляло 26,1 мин, а $S_{пл.}$ — 485 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1970].

В клинике отметили хорошее всасывание ампициллина (табл. 14).

Таблица 14. Уровень концентрации ампициллина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через					
		30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч
Внутрь	0,25	—	1,24	1,6	0,94	—	0,12
»	0,5	—	1,86	2,96	1,36	—	0,28
»	1,0	—	3,7	6,79	2,02	2,02	0,6
Внутримышечно	0,55	61,8	10,0	4,6	—	1,1	0,27
Внутривенно	0,5	17,9	5,81	1,94	—	0,41	0,11
»	2,0	46,6	23,3	10,8	—	3,7	0,9

¹ Данные З. Модра, К. Дворжачека (1970), Т. А. Васиной с соавт. (1977), Т. Bergan, В. Qydvin (1974); Т. Bergan (1978).

После приема 500 мг концентрация ампициллина в крови больных в течение 5 ч составляла 2,8—1,14 мкг/мл, а после приема 250 мг — 1,8—1,1 мкг/мл [Яковлев В. П. и др., 1973]. Прием пищи несколько снижал всасывание антибиотика. Показана зависимость кинетики ампициллина от состава принимаемой пищи [Wallig P. G. et al., 1977]. Константа скорости всасывания ампициллина из желудочно-кишечного тракта равна

0,58 ч⁻¹, максимальная концентрация в крови определяется через 1,49 ч, $K_{эл.}$ равна 0,61 ч⁻¹, $S_{кр.}$ — 37,1 мкг/мл в 1 ч [Eschelman F. N., Spyker D. A., 1978], $T_{50\%}$ — 62,4 мин [Модр З., Дворжачек К., 1970]. После приема ампициллина в дозе 25 мг/кг максимальную концентрацию в крови у детей (7,9 мкг/мл) определяли через 82 мин; $S_{кр.}$ — 26,1 мкг/мл в 1 ч [Мое О. J. et al., 1977]. После внутримышечного введения ампициллина в крови создаются более высокие концентрации, чем после приема внутрь. $T_{50\%}$ в крови после внутримышечной инъекции равно 0,88 ч [Bergan T., 1978], после внутривенного введения 50 мин [Модр З., Дворжачек К., 1970]. При безыгольном струйном введении ампициллина концентрация его в крови была выше и он циркулировал в течение более длительного времени, чем при введении шприцем [Гигаури В. С. и др., 1978]. При внутривенном введении в дозе 12—15 мг/кг концентрация антибиотика в крови у детей с перитонитом на протяжении 5 ч составляла 10,94—0,23 мкг/мл, в червеобразном отростке через 1—2 ч содержалось 1,02 мкг/г препарата, в выпоте из брюшной полости — 4,58 мкг/г [Комиссаров И. А., 1978].

Ампициллин обнаруживается в высоких концентрациях в плевральной, перитонеальной и синовиальной жидкостях. Он плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, обнаруживается в легочной ткани хирургических больных [Яковлев В. П. и др., 1972], в жидкостях среднего уха у больных отитом [Klimek J. J. et al., 1977], лимфе больных с острыми воспалительными процессами органов брюшной полости [Панченко Р. Т. и др., 1979], в поте и слезной жидкости у здоровых лиц [Philipson A. et al., 1975]. Ампициллин проникает через плацентарный барьер. У беременных объем распределения (35,3 л) был выше, а площадь, ограниченная кривой концентраций в крови после внутривенного введения (18,6 см²) и приема внутрь (8,2 см²), и $T_{50\%}$ (39,2 мин) были ниже, чем у небеременных [Philipson A., 1977].

Экскретируется ампициллин главным образом почками. После парентерального введения с мочой у экспериментальных животных выделялось 26—77% препарата, при этом основная масса антибиотика экскретируется в первые часы после введения [Яковлев В. П., 1970; Nishida M. et al., 1970]. По данным М. Nishida с соавт. (1970), за 24 ч после однократного введения антибиотика с мочой у кроликов выделялось 70,5%, после внутримышечного введения у крыс — 60,8%, у кроликов — 65%, у собак — 29,1%, после подкожного введения у крыс — 53,6%, у кроликов — 43,2%. Почечный клиренс ампициллина у кроликов составляет 71,4 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1970]. Выведение почками более низкое при введении антибиотика внутрь.

В клинике установлено, что после приема ампициллина внутрь с мочой выводится 20—67%, а после парентерального введения — 40—80% [Яковлев В. П. и др., 1973; Васина Т. А.

и др., 1977; Naumann P., 1965; Модр З., Дворжачек К., 1970; Eshelman F. N., Spyker D. A., 1978].

Выделяется антибиотик почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, о чем свидетельствует отношение коэффициентов очищения (почечный клиренс антибиотика/почечный клиренс эндогенного креатинина), равное 3,39 [Модр З., Дворжачек К., 1970]. Пробенцид, блокируя функцию канальцев почек, снижает выведение антибиотика почками почти в 2 раза, повышает концентрацию его в крови и увеличивает длительность циркуляции в организме.

У кроликов внепочечный клиренс ампициллина равен 413,7 мл/мин на 1 м², что составляет 85% плазматического клиренса и превышает почечный клиренс в 5,8 раза [Яковлев В. П., 1970].

Важная роль во внепочечном очищении организма от ампициллина принадлежит печени. Значительная часть антибиотика экскретируется с желчью. По данным М. Nishida с соавт. (1970), за 24 ч после однократного внутривенного введения 20 мг/кг антибиотика с желчью выделялось у кроликов 0,8%, после внутримышечного введения у крыс — 12%, у кроликов — 1,2%, у собак — 1,4%, после подкожного введения у крыс — 9,6%, у кроликов — 1,4%. При перфузии радиоактивным ампициллином печени крыс было установлено, что за 2 ч с желчью экскретировалось 24,5% препарата, из них в активной форме — 11,8% [Kind A. C. et al., 1976].

Высокую концентрацию ампициллина обнаружили в желчи больных. По данным Э. Ф. Саксен и В. Г. Королевой (1977), при внутримышечном введении по 500 мг 6 раз в сутки концентрация антибиотика в желчи, взятой из желчного пузыря во время операции, составляла 100—250 мкг/мл при содержании в крови 0,5—7 мкг/мл. Часть принятого внутрь препарата выводится кишечником.

Пивампициллин — пивалоилоксиметиловый эфир ампициллина — гидролизуеться неспецифическими эстеразами в крови и кишечнике до ампициллина. В эксперименте показано, что пивампициллин лучше ампициллина всасывается из желудочно-кишечного тракта. После введения крысам внутрь в дозе 100 мг/кг концентрация пивампициллина в сыворотке крови в течение 4 ч составляла 22—1 мкг/мл, печени — 99—11 мкг/г, почках 75—6,7 мкг/г, селезенке — 7,5—0,7 мкг/г, легких — 25—1,2 мкг/г, а после введения равного количества ампициллина — 3,2—0,1 мкг/мл, 22—1,7 мкг/г, 17—1,3 мкг/г, 0,6—0,1 мкг/г, 1,7—0,2 мкг/г; через 2 ч после введения собакам внутрь в дозе 30 мг/кг в крови содержалось 5,7 мкг/мл антибиотика, в печени — 13 мкг/г, желчи — 147 мкг/мл, почках — 69 мкг/г, моче — 932 мкг/мл, селезенке — 2,3 мкг/г и в легких — 4,1 мкг/г, а после введения ампициллина — 2; 5,5; 28; 18; 847; 1,1 и 2,1 соответственно [Daehne W. et al., 1970].

Таблица 15. Уровень концентрации ампициллина в сыворотке крови после приема пивампициллина¹

Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через							
	15 мин	30 мин	1 ч	1 1/2 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч
0,125	0,32	2,53	3,67	2,47	1,68	0,72	0,33	0,09
0,25	1,49	4,18	5,16	4,93	3,27	1,62	0,75	0,25
0,5	1,56	6,39	9,54	9,06	7,25	3,08	1,44	0,42

¹ Данные W. Daehne и др. (1970).

В клинике было также отмечено хорошее всасывание антибиотика (табл. 15).

Многие исследователи отмечали лучшее всасывание пивампициллина по сравнению с ампициллином. После приема пивампициллина в капсулах концентрация его в крови была ниже, чем после приема препарата в таблетках; $T_{50\%}$ — всасывания равно 82 и 26—37 мин, период полувыведения из крови — 74 и 74 мин, время достижения максимальной концентрации в крови — 123 и 73—88 мин [Fedorsak A. et al., 1977]. После приема в дозе 12,5 мг/кг максимальная концентрация в крови у детей (13 мкг/мл) определялась через 55 мин, $S_{кр}$ равнялась 33,8 мкг/мл в 1 ч [Мое О. J. et al., 1977].

Пивампициллин в больших количествах (55—82%) экскретируется с мочой. Прием пробеницида снижает выведение препарата почками.

Гетациллин. Близкий по структуре к ампициллину антибиотик гидролизуется в жидкой среде до ампициллина. Всасывается медленнее, чем ампициллин (табл. 16).

Таблица 16. Уровень концентрации гетациллина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через				
		30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч
Внутрь Внутривенно	0,5	—	0,87	1,63	1,22	0,64
	0,5	19,78	8,75	2,76	0,72	0,25

¹ Данные З. Модра, К. Дворжачек (1970).

После приема внутрь гетациллин всасывается в количестве 42,9%, а ампициллин — 60%; $T_{50\%}$ в крови 76 и 62,4 мин соответственно.

Более высокие концентрации антибиотика в крови определяются после внутривенного введения (см. табл. 16). $T_{50\%}$ в крови равно 54,7 мин, $Cl_{пл}$ — 330,5 мл/мин, V_p — 365,0 мл/кг [Модр З., Дворжачек К., 1970]. Введенный внутривенно гетациллин быстро превращается в ампициллин; $T_{50\%}$ гидролиза гетациллина составляет 11 мин.

Гетациллин выводится в большом количестве с мочой. В течение 8 ч после приема внутрь экскретируется 36—40%, а после внутривенного введения — до 90% антибиотика. Почечный клиренс гетациллина при внутривенном введении равняется 287 мл/мин. Внепочечный клиренс гетациллина (43,6 мл/мин) составляет 12% от плазматического, что свидетельствует о том, что большая часть антибиотика выделяется из организма главным образом через почки. Отношение коэффициентов очищения почечный клиренс гетациллина/почечный клиренс эндогенного креатинина равно 2,25, следовательно, препарат выделяется почками не только путем клубочковой фильтрации, но и с помощью канальцевой секреции [Модр З., Дворжачек К., 1970]. Амоксициллин — полусинтетический пенициллин, близкий по спектру противобактериального действия к ампициллину. Антибиотик хорошо всасывается при приеме внутрь (табл. 17).

Таблица 17. Уровень концентрации амоксициллина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через							
		30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч	10 ч
Внутрь	0,25	1,62	2,66	3,2	1,79—0,12		0,1	—	
	0,5	2,0	5,15	7,72	6,64—1,11		0,28	—	
	1,5	3,3	9,51	13,19	9,5—1,56		0,58	—	
	3,0	—	19,9	25,5	18,5—2,6		0,86	—	
Внутримышечно	0,25	2,5	5,5	7,0	—	2,0	0,7	0,5	0,2
	0,5	2,7	8,0	9,5	—	3,0	1,0	0,7	0,5
	1,0	6,0	11,0	21,0	—	7,0	2,0	1,0	0,5

¹ Данные Л. Месіані и др. (1974), Н. С. Неи (1974).

При приеме равных доз концентрация амоксициллина в крови примерно в 2 раза выше концентрации ампициллина [Неи Н. С., 1974]. Прием пищи незначительно снижал концентрацию антибиотика в крови и удлинял время циркуляции его в организме. Фармакокинетика препарата менялась в зависимости от состава пищи [Welling P. G. et al., 1977]. Введение пробеницида существенно увеличивало содержание амоксициллина в крови и пролонгировало его циркуляцию в организме. По данным F. N. Eshelman и D. A. Spuyker (1978), после приема амоксициллина $K_{вс.}$ равнялась $0,8 \text{ ч}^{-1}$, $T_{макс.}$ — 1,86 ч, $C_{макс.}$ — 8,9 мкг/мл, $K_{эл.}$ — $0,96 \text{ ч}^{-1}$, $S_{кр.}$ — 30,9 мкг/мл в 1 ч. При повторном введении кумуляции в крови не происходит.

Амоксициллин хорошо всасывается при внутримышечном введении (см. табл. 17). Высокие концентрации в крови определяются при внутривенном введении препарата; при капельной инфузии в дозе 14,8 мг/кг концентрация его в крови у детей в течение 3 ч составляла 18,4—0,3 мкг/мл, в дозе 26,4 мг/кг — 34,1—

2,1 мкг/мл, в дозе 41,5 мг/кг — 43,5—2,6 мкг/мл; $T_{50\%}$ равно соответственно 0,85; 1,22 и 1,16 ч, $S_{кр.}$ — 31,1; 75,4; 94 мкг/мл в 1 ч, $Cl_{пл.}$ — 305, 214 и 322 мл/мин на 1,73 м² соответственно [Rudoy R. C. et al., 1979]. Обнаружен в поте, слюне и слезной жидкости здоровых лиц [Philipson A. et al., 1975].

Экскреция амоксициллина с мочой составляет 47—79%. Почечный клиренс антибиотика равен 148 мл/мин [Parsons P. L. et al., 1976]. Метаболитов амоксициллина в моче не обнаружено.

Карбенициллин хорошо всасывается в кровь после парентерального введения. Высокую концентрацию его после внутримышечного введения в дозе 100 мг/кг отмечали в печени (277,3—35 мкг/г), почках (620—163,3 мкг/г) и легких (44—17,2 мкг/г) у крыс [Tsuchiya K. et al., 1972]. После внутримышечного введения кроликам в дозе 5000 ЕД/кг карбенициллина определяли в крови в течение 1½ ч (12—1,4 ЕД/мл), а после введения в дозе 20 000 ЕД/кг — в течение 3 ч (38—0,3 ЕД/мл). После внутривенного введения в дозе 20 000 ЕД/кг антибиотик присутствовал в крови в течение 3 ч в концентрации 68—0,2 ЕД/мл; $T_{50\%}$ карбенициллина в крови составляет 39 мин, а плазматический клиренс — 274 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1970].

Особенно хорошо карбенициллин всасывается в кровь после внутримышечного введения. Высокие концентрации в крови определяются после внутривенного введения (табл. 18). $T_{50\%}$

Таблица 18. Уровень концентрации карбенициллина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через				
		30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч
Внутримышечно	1,0	9,0	15,6	16,4	9,2	4,1
»	2,0	17,0	31,0	36,8	23,8	12,4
Внутривенно	5,0	340,0	250,5	150,9	49,5	14,2
»	10,0	606,2	496,8	318,0	125,6	45,0

¹ Данные Р. Naumann, J. Kempf (1969), Т. Bergan, В. Qydrvin (1974).

при внутримышечной инъекции карбенициллина равно 114 мин, при внутривенном введении — 46 мин [Modr Z., Dvoracek K., 1972]. По данным F. Hackenberger с соавт. (1977), после внутривенного введения карбенициллина начальная концентрация в крови у здоровых лиц равнялась 48,75 мкг/мл, константа скорости элиминации — 0,9 ч⁻¹, общий клиренс — 376,8 мл/мин; $S_{кр.}$ равна 82,8 мкг/мл в 1 ч, константы K_{21} и K_{12} — 2,19 и 0,46 [Meuvers В. R. et al., 1980].

Карбенициллин не проникает через гематоэнцефалический барьер, но иногда обнаруживается в спинномозговой жидкости после применения больших доз. Препарат проникает через плацентарный барьер [Миасова Г. С., 1971].

Карбенициллин в больших количествах выводится с мочой. После внутривенного введения у кроликов с мочой экскретируется в течение 4 ч 83,6% препарата, почечный клиренс составляет 114,7 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1970]. По данным М. Tsuchiya с соавт. (1972), с мочой у кроликов после внутримышечного введения карбенициллина выводится 47,8%, а после внутривенного — 51,7%; у собак после внутривенного введения экскретируется 65,2% антибиотика.

У людей почечная экскреция карбенициллина составляет 62—100%, почечный клиренс составляет 134,1 мл/мин [Modr Z., Dvogasek K., 1972]. Препарат выводится с мочой в неизменном виде. После приема карбенициллина внутрь с мочой выводится менее 1%. Пробеницид вызывает снижение экскреции антибиотика с мочой на 40—50% и значительно увеличивает концентрацию его в крови.

Внепочечный клиренс карбенициллина у кроликов равен 155 мл/мин на 1 м², что составляет 35% от общего клиренса [Яковлев В. П., 1970]. Внепочечная экскреция карбенициллина осуществляется, по-видимому, в основном с желчью. Выведение карбенициллина с желчью у собак составляет 23% [Tsuchiya K. et al., 1972]. Концентрация карбенициллина в желчи у людей после внутримышечного введения 1 г достигает 40—70 мкг/мл.

Кариндациллин — инданиловый эфир карбенициллина — предназначен для приема внутрь, поскольку не разрушается в кислой среде, хорошо всасывается. После всасывания быстро гидролизуется до карбенициллина и инданола. В течение 6 ч после приема 1 г кариндациллина концентрация в крови у людей составляла 15,9—0,8 мкг/мл, $K_{вс.} = 4,12 \text{ ч}^{-1}$, $K_{эл.} = 0,76 \text{ ч}^{-1}$, $T_{50\%} = 0,91 \text{ ч}$, $V_p = 25,9 \text{ л}$, $S_{кр.} = 275 \text{ мкг/мл}$ в 1 мин [Modr Z. et al., 1977]. По данным F. Hackenberger с соавт. (1977), начальная концентрация препарата в крови после приема 1 г равнялась 9,4 мкг/мл, $Cl_{пл.} = 270,6 \text{ мл/мин}$.

С мочой выводится 24—44% антибиотика [Hackenberger F. et al., 1977; Modr Z. et al., 1977]. Пробеницид снижает почечную экскрецию антибиотика и повышает его концентрацию в крови.

Карфециллин представляет собой фениловый эфир карбенициллина, предназначенный для приема внутрь. Препарат хорошо всасывается в кровь (табл. 19), создавая максимальные концентрации через 0,5—1 ч. Прием пищи несколько замедляет всасывание антибиотика. При повторном применении кумуляции в крови не наблюдали. Фармакокинетический анализ данных, полученных после приема 1 г карфециллина показал, что концентрации препарата в «нулевое время» равнялись в среднем 9,55 мкг/мл, $K_{вс.} = 5,23 \text{ ч}^{-1}$, константы K_{12} и $K_{21} = 0,23$ и $0,62 \text{ ч}^{-1}$ [Hackenberger F. et al., 1977], $S_{кр.} = 242 \text{ мкг/мл}$ в 1 ч [Modr Z. et al., 1977]. Препарат в небольших количествах выделяется с мочой (26—42%). В интервалы 0—2, 2—4 и 4—6 ч после приема 1 г концентрации в моче людей составляют 2060, 785 и

Таблица 19. Концентрация карбенициллина в сыворотке крови после приема карфециллина¹

Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через					
	30 мин	1 ч	1 1/2 ч	2 ч	4 ч	6 ч
0,5	7,2	6,9	5,65	3,65	0,7	0
1,0	7,7	10,25	9,05	7,45	3,0	0,95

¹ Данные F. Yamasaku с соавт. (1975).

272 мкг/мл; в эти же сроки с мочой экскретировалось 19,5; 10,4 и 4,3 принятого препарата [Nishida M. et al., 1975]. Кинетика в организме карфециллина близка таковой кариндациллина.

Тикарциллин близок по химическому составу карбенициллину. Антибиотик плохо всасывается при приеме внутрь. Концентрация в крови у людей, создающаяся после парентерального введения препарата, представлена в табл. 20.

Таблица 20. Уровень концентрации тикарциллина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через				
		30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч
Внутримышечно	0,25	6,8	8,7	6,8	3,0	1,0 1,0 6,3 2,0
»	0,5	21,9	21,4	14,1	4,7	
»	1,0	22,3	33,7	31,2	16,5	
Внутривенно	1,0	62,7	37,8	17,7	5,7	

¹ Данные R. Sutherland, P. I. Wise (1970).

После быстрого внутривенного вливания тикарциллина в количестве 1, 2, 5 или 10 г концентрация в крови через 30 мин составляла 50,2; 108, 249,6 и 598,4 мкг/мл, а через 3 ч — 10,68; 20,4; 57,1 и 120,9 мкг/мл; T_{50%} было равно 72,4 мин. После длительной инфузии антибиотика в дозе 2 г/ч или 1 г/ч средняя постоянная концентрация в крови составляла 125 и 105 мкг/мл соответственно [Dalhoff A., Höffler D., 1977]. Пробенцид повышает концентрацию антибиотика в крови и пролонгирует претонцефалический барьер, но обнаруживается в плевральной жидкости. S_{кр.} тикарциллина равна 93,3 мкг/мл в 1 час, константы K₂₁ и K₁₂ — 1,54 и 0,51 [Meyers V. R. et al., 1980].

Выведение тикарциллина с мочой после приема внутрь составляет 2,8% [Sutherland R., Wise P. I., 1970]. После внутримышечного применения с мочой за 6 ч экскретировалось 60—99%, а после внутривенного введения — 73—93% [Sutherland R., Wise P. I., 1970; Neu H. C., Garvey G. Y., 1975]. Почечный клиренс антибиотика равен 106 мл/мин [Neu H. C., Garvey G. J.,

1975]. Пробеницид снижает выведение препарата с мочой. При биоаутографическом исследовании в моче был обнаружен неизмененный тикарциллин и 3-тиенилметилпенициллин, присутствовавший в введенном препарате; биологически активных метаболитов в моче не определили [Sutherland R., Wise P. I., 1970].

Сводные данные по фармакокинетике ряда пенициллинов представлены в табл. 21.

Цефалоспорины

Цефалоридин (цепорин) хорошо всасывается при парентеральном введении. При внутримышечном введении цефалоридина в дозе 20 мг/кг концентрация его в сыворотке крови в течение 3 ч составляет 19,8—0,8 мкг/мл, в легких, сердце, селезенке, печени, почках и мышцах — соответственно 5,1—0,7; 4,3—0,09; 1,8—0,24; 4,1—0,3; 22,3—0,4 и 2,2—0,24 мкг/г. После внутримышечного введения в дозе 5 и 20 мг/кг концентрация антибиотика в крови кроликов равнялась 6,9—0,4 и 17,1—1,2 мкг/мл; $T_{50\%}$ в крови равно 33,2 и 42,4 мин [Яковлев В. П. и др., 1979]. По данным М. Nishida с соавт. (1970) после внутримышечного введения антибиотика кроликам в дозе 20 мг/кг, концентрация его в крови на протяжении 2 ч колебалась от 30 до 0,2 мкг/мл, а после подкожного введения — от 19,5 до 0,5 мкг/мл. Через 30 мин препарат определялся в печени в концентрации 7,7 мкг/г, в почках — 206 мкг/г, мышцах — 8,6 мкг/г, сердце — 5 мкг/г, селезенке — 4,1 мкг/г, мышцах — 1,9 мкг/г. После внутривенного введения в той же дозе концентрация его в соответствующих органах составляла 33,2; 499; 22; 8,6; 17,6 и 6,9 мкг/г, после подкожного введения — 10,4; 118; 6,1; 4,6; 2,8 и 1,8 мкг/г. В течение 6 ч после внутримышечного введения в дозе 5 мг/кг концентрация цефалоридина в крови у собак составляла 22—0,4 мкг/мл, а после введения в дозе 10 мг/кг — 19,8—0,14 мкг/мл; концентрация в крови обезьян в тот же период времени после введения внутримышечно 20 мг/кг колебалась от 24 до 0,7 мкг/мл [Muggleton P. W. et al., 1964].

Цефалоридин быстро всасывается в кровь, создавая максимальные концентрации через 1 ч после внутримышечной инъекции (табл. 22). При внутримышечном введении 250 и 500 мг препарата концентрация его в крови у больных через 1, 3 и 5 ч составляла 6,5; 3; 1,6 и 9,3; 3,8; 2,5 мкг/мл соответственно; $T_{50\%}$ в крови — 1,5 и 1,9 ч, $S_{кр}$ — 19,6 и 25,2 мкг/мл в 1 ч [Яковлев В. П. и др., 1978].

При внутривенном введении 1 г площадь, ограниченная кривой концентрации в крови, равна 68,3 мкг/мл в 1 ч [Wogard J. M. et al., 1976]. При длительной инфузии препарата (0,25 г/ч в течение 3 ч) средняя концентрация в крови в период

Таблица 21. Фармакокинетические параметры некоторых пенициллинов

Антибиотик	Путь введения	Константа элиминации, ч ⁻¹	T _{50%} , мин	Объем распределения, л	Общий клиренс, мл/мин	Почечный клиренс, мл/мин	Выведение с мочой, %	Связывание белками крови, %
Бензилпенициллин		0,7459—1,0265	39—54	13—29	168—358	386	58—89	17—67
Феноксиметилпенициллин		2,37—5,37	27—46	15	20,77		20—40	55—83
Оксациллин	Внутрь Парентерально		18—23		380—835 ¹	190—226 ¹ 402	16—45 48—60	63—96
Клоксациллин	Внутрь Парентерально	1,26	25—40	6,55	155—419	162 ² , 288	15—50 (внутри) 68	76—95
Диклоксациллин	Внутрь Парентерально	0,99	42—58	5,99	111—197	67, 114 ¹	34—76 58—67	86—97
Флоклоксациллин	Внутрь Парентерально		53—78	16,8	204	155	37—55 61—77	88—95
Метициллин	Парентерально						52—57	0,53
Нафциллин	Внутрь Парентерально		59—61	56,6	584—663	145, 410 ¹	11—17 31—49	
Ампициллин	Внутрь Парентерально	0,61	50—70	22,2	442	190—385 298—341 ¹	20—67 40—80	10—31
Пивампициллин	Внутрь	0,671	49—74				55—82	
Гетациллин	Внутрь Парентерально		55—76	365 ²	330	287 195—337 ¹	36—40 84—92	
Амоксициллин		0,62—0,69	51—90		214—305 322 ¹	278 148	54—59 47—69	17—18
Карбенициллин	Парентерально	0,6	46—114	14, 18, 75 ³	178—377	134	62—100	26—47
Карнидациллин	Внутрь	0,58—0,76	55	25,9	271		24—44	18
Карфециллин	Внутрь	0,43—0,92	45	29,5	307		26—42	
Тикарциллин	Парентерально	1,182	72	15	132	106	60—99	

¹ В миллилитрах в 1 мин на 1,73 м².² В миллилитрах в 1 мин на 1 кг.³ Процент от массы тела.

Таблица 22. Уровень концентрации цефалоридина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через									
		30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	7 ч	8	
Внутримышечно	0,5	18,2	19,2	11,0	—	2,9	—	1,1	—	0,5	
»	1,0	26,9	32,7	21,7	—	8,8	—	3,0	—	1,42	
Внутривенно	1,0	—	23	16,6	11,6	—	4,2	—	1,7	1,2	

¹ Данные М. Bergeron и др. (1973) и J. M. Brogard и др. (1976).

установившегося равновесия составляет 24,7 мкг/мл, $Cl_{пл.}$ — 167 мл/мин на 1,73 м², $T_{50\%}$ — 1,12 ч [Kirby W. M. M., Regamey S., 1973].

Цефалоридин обнаруживается в мокроте больных [Matsumoto K. et al., 1970], в плевральной и перитонеальной жидкостях [Saslaw S., 1970]. У больных без явлений воспаления мозговых оболочек антибиотик не обнаруживается в спинномозговой жидкости при концентрации в крови до 100 мкг/мл. Антибиотик проходит через плацентарный барьер.

Цефалоридин в больших количествах экскретируется с мочой. За 24 ч с мочой у крыс после внутримышечного введения антибиотика выделялось 47,9%, а после подкожного введения — 54,3%, у кроликов выделялось 55,2% после внутривенного введения, 45,3% после внутримышечного введения и 37,4% — после подкожного введения; у собак показатель выведения антибиотика несколько выше — 71,9% [Nishida M. et al., 1970].

Выведение цефалоридина с мочой у людей после парентерального введения колеблется от 56 до 94% [Яковлев В. П., 1978; Nishida M. et al., 1970; Saslaw S., 1970; Brogard J. M. et al., 1976]. Почечная экскреция антибиотика после приема внутрь составляет только 10%, почечный клиренс — 194 мл/мин [Brogard J. M. et al., 1976]. Выводится препарат главным образом путем клубочковой фильтрации. Экскреция антибиотика не изменяется при введении пробеницида. Некоторые авторы отмечают канальцевую секрецию антибиотика.

Внепочечные пути выведения играют меньшую роль в элиминации из организма антибиотика. Например, с желчью за 24 ч после парентерального введения цефалоридина выделяется у кроликов 0,4—0,5%, у крыс — 0,6—0,7%, у собак — 0,1% [Nishida M. et al., 1970]. В организме цефалоридин не метаболизируется.

Цефалотин хорошо всасывается после парентерального введения и плохо после приема внутрь. В течение 3 ч после внутримышечного введения цефалотина в дозе 20 мг/кг концентрация в крови составляла 6,5—1,1 мкг/мл, в легких, селезенке и почках — 3—2,2; 2,3—1,5; 4,6—1,9 мкг/г соответственно. В сердце и мышце животных препарат определялся только че-

рез 30 мин после введения (0,75 и 0,76 мкг/г), а в печени не был обнаружен [Яковлев В. П. и др., 1979].

Концентрация препарата в крови в течение 1 ч после внутримышечного введения крысам в дозе 20 мг/кг составляла 7,2—6,9—менее 0,1 мкг/мл, после подкожного введения в той же дозе — 6,9—менее 0,1 мкг/мл; концентрация в крови кроликов после внутривенного введения антибиотика в дозе 20 мг/кг составляет 24,3—2 мкг/мл, после внутримышечного введения — 8,1—менее 0,4 мкг/мл, после подкожного введения — 10,5—0,4 мкг/мл. У собак в те же сроки концентрация антибиотика в крови после внутримышечного введения в дозе 10 мг/кг составляет 7,4—0,6 мкг/мл [Nishida M. et al., 1970]. После внутримышечной инъекции в дозе 5 и 20 мг/кг концентрация антибиотика в крови кроликов составляла 3,9—0,1 и 18,1—0,2 мкг/мл, $T_{50}\%$ — 24,8 и 21,9 мин [Климова В. С. и др., 1975]. По данным М. Nishida с соавт. (1970), через 30 мин после внутримышечного введения антибиотика в дозе 20 мг/кг концентрация его в печени крыс составляла 3,4 мкг/г, в почках — 8,4 мкг/г, легких — 0,6 мкг/г, сердце — 0,4 мкг/г, селезенке — менее 0,9 мкг/г, после подкожного введения — соответственно 1,2; 8,2; 1,4; 1 и менее 0,5 мкг/г; после внутривенного введения в той же дозе у кроликов — 7,6; 17,1; 4; 2,7; 4 мкг/г, после внутримышечного введения — 0,9; 14,9; 1,4; 0,9; менее 0,5 мкг/г, после подкожного введения — 1,6; 46,3; 1,9; 2; менее 0,5 мкг/г [Nishida M. et al., 1970].

Хорошее всасывание цефалотина после парентерального введения отмечено в клинике (табл. 23).

Таблица 23. Уровень концентрации цефалотина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через					
		30 мин	45 мин	1 ч	1 1/2 ч	2 ч	4 ч
Внутримышечно	0,5	10,1	—	6,02	—	1,3	—
»	1,0	21,82	—	11,37	—	4,6	0,57
Внутривенно	1,0	7,4	4,9	2,9	—	0,6	<0,1
»	8,2—10, мг/кг	4,8—9,5	2,9—7,4	1,4—28	—	—	—

¹ Данные С. Симон и др. (1973) и Т. Rolewicz и др. (1977).

При длительной внутривенной инфузии препарата (0,5 г/ч в течение 3 ч) средняя концентрация в крови в период установившегося равновесия равна 18,2 мкг/мл, $Cl_{пл}$ — 472 мл/мин на 1,73 м², $T_{50}\%$ — 0,47 ч [Kirby W. M. M., Regamey S., 1973]. По данным Т. F. Rolewicz с соавт. (1977), $T_{50}\%$ при внутривенном введении равно 21,1 мин, после внутримышечного введения — 0,5—0,85 ч. После внутривенного введения антибиотика константа элиминации составляла 2 ч⁻¹, объем распределения — 0,025 л/кг, а при внутримышечном введении плазматический

клиренс был равен 484,3 мл/мин, относительный объем распределения 0,021 л/кг [Saslaw S., 1970; Höffler D. et al., 1972]. Антибиотик обнаруживается в терапевтических концентрациях в плевральной, асцитической, перикардальной и спинномозговой жидкостях [Saslaw S., 1970], в синовиальной жидкости и костной ткани; содержание в мышце предсердия составляет 0,18—1,96 мкг/г, в скелетной мышце — 0,1—0,6 мкг/г [Figel P. et al., 1978]. Препарат проникает через плаценту и обнаруживается в крови плода и амниотической жидкости.

За 24 ч после парентерального введения антибиотика с мочой у крыс выделяется 25,1—30,1%, у кроликов — 32,8—36,8%, у собак — 49,6% [Nishida M. et al., 1970]. Более высокий показатель выведения антибиотика с мочой установлен у людей — 60—100%, причем большая часть препарата выводится в первые часы после введения. Почечный клиренс цефалотина равен 274 мл/мин на 1,73 м² [Kirby W. M. M., Regamey C., 1973]. Показатель выведения антибиотика с мочой после приема внутрь составляет 1—5%. Выводится цефалотин путем клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции, причем удельный вес канальцевой секреции составляет 60—90% [Saslaw S., 1970].

Большая часть цефалотина (60—80%) выводится из организма в неизменном виде, 20—35% дезацетируется в печени и выводится с мочой в виде *o*-дезацетилцефалотина [Saslaw S., 1970; Rolewicz T. F. et al., 1977]. Выведение с желчью составляет незначительную часть общей элиминации антибиотика. За 24 ч после парентерального введения цефалотина у кроликов с желчью выделялось 0,1—0,3%, у крыс — 0,8—1,0%, у собак — 0,2% [Nishida M. et al., 1970]. В желчи больных препарат обнаруживается в концентрации до 20 мкг/мл.

Цефазолин хорошо всасывается после парентерального введения. Концентрация его в крови в течение 1 ч после внутримышечного введения крысам в дозе 20 мг/кг составляет 70—4,5 мкг/мл, после внутримышечного введения кроликам в той же дозе — 72,3—2,7 мкг/мл, после внутривенного введения — 166—8,8 мкг/мл, после внутримышечного введения собакам в дозе 10 мг/кг — 23,4—2,9 мкг/мл. Высокие концентрации цефазолина определялись в органах экспериментальных животных: через 30 мин после внутримышечного введения 20 мг/кг в печени крыс содержалось 14 мкг/г, в почках — 45,2 мкг/г, легких — 12,5 мкг/г, сердце — 5,2 мкг/г, селезенке — 2,8 мкг/г; после подкожного введения в той же дозе соответственно — 22,4; 45,6; 19,6; 7,6 и 3,7 мкг/г, после внутривенного введения кроликам — 16,3; 348; 22,8; 18,4; 9,3 мкг/г, после внутримышечного — 4,4; 102,8; 9,6; 7,4; менее 1,0 мкг/г, после подкожного — 3,3; 100,5; 7,6; 7,2; менее 2,3 мкг/г [Nishida M. et al., 1970]. Цефазолин в течение 3 ч определяется в сыворотке крови крыс в концентрациях 79—3,4 мкг/мл, в легких, селезенке, почках и мышцах —

10,1—2,2; 3,1—1,8; 30,4—1,6; 2,9—0,8 мкг/г соответственно, в течение 2 ч—в сердце и печени в количестве 7,5—4 и 8,1—1,9 мкг/г. После внутримышечного введения в дозе 5 мг/кг антибиотик определялся в крови кроликов в течение 2¹/₂ (11,2—0,5 мкг/мл), а после введения в дозе 20 мг/кг—4 ч (32,3—1,3 мкг/мл); T₅₀ % равно 48 и 50,6 мин [Яковлев В. П. и др., 1979].

Цефазолин хорошо всасывается после парентерального введения и обнаруживается в крови в концентрациях, превышающих наблюдаемые после введения других цефалоспоринов (табл. 24).

Таблица 24. Уровень концентрации цефазолина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через					
		30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч
Внутримышечно	0,25	11,8	12,3	9,6	4,4	1,4	0,9
»	0,5	17,1	18,6	16,8	8,8	4,7	2,5
»	1,0	34,4	38,8	34,0	17,9	9,0	4,1
Внутривенно	0,5	72,2	35,6	17,5	8,8	4,7	2,8
»	1,0	127,4	81,1	51,7	21,5	8,1	3,4

¹ Данные М. G. Bergeron и др. (1973) и Т. Bergan (1977).

При внутривенном введении T₅₀ % равнялось 1,6—2,5 ч, объем распределения—15,1 л, общий клиренс—107 мл/мин; площадь, ограниченная кривой концентрации цефазолина в крови, после введения 0,5 и 1 г составляла 178,2 и 349,5 мкг/мл в 1 ч [Sitton С. et al., 1973; Bergan Т., 1977]. При внутримышечном введении цефазолина T₅₀ % в крови равно 2—2,8 ч [Яковлев В. П. и др., 1978; Bergeron М. G. et al., 1973]. S_{кр.} после введения 0,5 и 1 г равнялась 66,5 и 121,7 мкг/мл в 1 ч [Яковлев В. П. и др., 1978]. Пробеницид повышает содержание препарата в крови. Максимальные концентрации цефазолина в крови после внутримышечной инъекции в 4 раза выше, чем цефалотина и цефалексина, и в 2 раза выше, чем цефалоридина [Kirby W. M. M., Regamey С., 1973].

Цефазолин обнаруживался в миокарде больных при операциях на сердце в концентрациях 5,6—37,5 мкг/г (в сыворотке крови—6,6—33 мкг/мл) через 1—4 ч после внутримышечной инъекции в дозе 30 мг/кг [Kobayashi Н. et al., 1972]. При исследовании у больных с карциномой легких и поражением плевры через 30—120 мин после внутривенного введения 1 г препарата концентрация его в плевральной жидкости составляет 36,6—12,45 мкг/мл (в сыворотке крови—76,3—65,65 мкг/мл), через 60—240 мин после внутримышечной инъекции 1 г—9,4—52,8 мкг/мл при содержании в сыворотке крови 82,7—35,2 мкг/мл [Cole D., Pung J., 1977]. Концентрация цефазолина в гное у

детей с остеомиелитом после внутривенного введения равна 5,5—13,3 мкг/мл, в костях — 3,2—5,6 мкг/г, а после внутримышечного введения — 8,7—9,8 и 3,1—3,2 мкг/г соответственно [Tetzlaff T. R. et al., 1978]. У больных, страдающих опухолями головного мозга, цефазолин после однократной внутривенной инфузии 0,5—2 г не определялся в спинномозговой жидкости, а после 2—3 инфузий обнаруживался в концентрациях 0,36—0,8 мкг/мл при содержании в сыворотке крови 284—0,54 мкг/мл [Friedrich H. et al., 1977].

Антибиотик проникает через плацентарный барьер. В небольших количествах он обнаруживается в молоке матери. Концентрация его в матке, яичниках и эндометрии составляет $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ от содержания в крови.

Цефазолин в больших количествах выводится с мочой. За 24 ч с мочой крыс, кроликов и собак экскретировалось 75,7—81,8; 76,3—96,7 и 80,4% препарата соответственно [Nishida M. et al., 1970]. Показатель выведения цефазолина с мочой у людей колеблется от 43 до 100% [Яковлев В. П. и др., 1978; Nishida M. et al., 1970; Bergeron M. G. et al., 1973; Kirby W. M. M., Regamey S., 1973; Simon C. et al., 1973; Wirth K., 1977]. Большая часть антибиотика выводится в первые часы после введения. В интервалы 0—1, 1—3, 3—5, 5—10 и 10—24 ч после внутримышечного введения препарата в количестве 500 мг концентрация его в моче хирургических больных равнялась 885; 1142; 1467; 183 и 33 мкг/мл, а после введения 1 г — 73; 2083; 1763; 636 и 115 мкг/мл [Яковлев В. П. и др., 1978]. Почечный клиренс цефазолина составляет 62 мл/мин [Wirth K., 1977].

Цефазолин выводится почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в неизменном виде. Антибиотик частично выводится из организма с желчью: концентрация его в желчи больных достигала 20 мкг/мл.

Цефазолин в организме не метаболизируется.

Цефакетрил хорошо всасывается после парентерального введения. После внутримышечного введения в дозе 20 мг/кг цефакетрил в течение 2 ч определяется в крови крыс в концентрациях 20—5,9 мкг/мл, в легких и почках — 4,8—4,4 и 5,3—4,4 мкг/г. В других органах препарат не обнаруживался. В течение 2½ ч концентрация цефакетрила в крови кроликов после внутримышечной инъекции 5 мг/кг составляла 4,4—0,3 мкг/мл, а при введении 20 мг/кг — 25,5—0,8 мкг/мл; $T_{50\%}$ антибиотика в крови составило 39,1—24,6 мин [Яковлев В. П. и др., 1979].

Высокие концентрации цефакетрила в крови людей определяются после парентерального применения (табл. 25). В первые 45 мин после внутривенного введения 1 г концентрация антибиотика в крови составляла 130—46 мкг/мл, $T_{50\%}$ — 0,8 ч [Bergeron T., 1977]. K. Wirth (1977) установил, что $T_{50\%}$ цефакетрила варьируется через 1 ч после введения в дозе 100 мг/кг в сердечной

Таблица 25. Уровень концентрации цефазетрила в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через							
		30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч
Внутривенно Внутримышеч- но	1,0	36,6	19,3	8,5	5,1	2,2	1,6	0,9	—
	1,0	—	14,5	11,0	6,8	4,3	2,2	1,3	0,3

¹ Данные Р. N. Maugice и др. (1973).

мышце в концентрации 11,2 мкг/г [Adam D. et al., 1976], в перикардиальной жидкости (через 4 ч после введения в дозе 30 мг/кг) — 4,9—16,5 мкг/мл, в плевральной жидкости — 11 мкг/мл [Regamey C. et al., 1976], в ткани небной миндалины, в слизистой оболочке верхнечелюстного синуса, нижней носовой раковине (через 1 ч после внутримышечной инъекции 1 г) — в концентрации 4,3; 1,7 и 1,7 мкг/г [Sambe B. et al., 1976]. Максимальные концентрации цефазетрила в сыворотке крови рожениц после внутримышечного введения им 1 г составляют 13 мкг/мл, в крови пупочного канатика — 8,2 мкг/мл, в амниотической жидкости — 2,4 мкг/мл, а после внутривенного введения того же количества препарата — 12,5; 6,2 и 1,7 мкг/мл; через 2 ч после внутримышечной инъекции антибиотик определялся в печени и почках плода в концентрациях 0,2 и 0,28 мкг/г соответственно, а в остальных органах — в виде следов [Takase Z. et al., 1976].

Цефазетрил в значительных количествах (70—85%) выводится с мочой. Почечный клиренс антибиотика равен 318 мл/мин [Wirth K., 1977]. В организме он превращается в дезацетилцефазетрил. Часть антибиотика выводится с желчью: у людей концентрация антибиотика в желчи достигает 15 мкг/мл. Экскреция с желчью не превышает 0,1%.

Цефепим хорошо всасывается в кровь после парентерального введения. После внутримышечного введения в дозе 20 мг/кг цефепим в течение 3 ч определяется в сыворотке крови крыс (4,1—0,2 мкг/мл) в легких и почках (2,8—0,2 и 5,8—0,7 мкг/г), в других органах его обнаруживали только через 30 мин после введения в количестве 2,2—0,3 мкг/г, а в мышцах он не был найден [Яковлев В. П. и др., 1979]. После внутримышечной инъекции в дозе 5 мг/кг антибиотик содержался в крови кроликов в течение 3 ч (4,1—0,14 мкг/мл) а после введения в дозе 20 мг/кг — 3½ ч (17,9—0,15 мкг/мл); T₅₀ % в крови составляло 34,4 и 30 мин [Климова В. С., 1978]. После внутривенного введения цефепима собакам в дозе 30 мг/кг концентрация его в сыворотке крови в течение 4 ч сохранялась на уровне 92,3—0,2 мкг/мл, T₅₀ % — 0,4 ч, V_p — 32% от массы тела, S_{кр.} — 44,16 мкг/мл в 1 ч [Sabana V. E. et al., 1976].

Таблица 26. Уровень концентрации цефепирона в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через				
		30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч
Внутримышечно	1,0	12,8	4,45	1,92	1,1	0,2
Внутривенно	1,0	18,7	2,2	0,36	0	0*
	5,0	67,0	34,0	6,5	2,5	1,8

¹ Данные N. Cho и др. (1974).

Данные о содержании цефепирона в крови у людей представлены в табл. 26. $T_{50\%}$ цефепирона в крови равно 0,5 ч, объем распределения — 0,25 л/кг [Sabana V. E. et al., 1976]. По данным других авторов [Bergan T., 1977], концентрация антибиотика в крови в течение 6 ч после внутривенного введения колеблется от 113,1 до 0,19 мкг/мл; $T_{50\%}$ равно 1,197 ч. Общий клиренс цефепирона составляет 580 мл/мин [Wirth K., 1977]. Антибиотик проникает через плацентарный барьер. Содержание препарата в крови пуповины и в амниотической жидкости составляет 20—80% от концентрации в крови матери [Cho N. et al., 1974].

Экскреция цефепирона с мочой колеблется от 37 до 97%. Почечный клиренс антибиотика равен 340—360 мл/мин. Выводится он почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции [Cho N. et al., 1974; Sabana V. E. et al., 1976; Wirth K., 1977]. В моче крыс, мышей, собак и людей обнаруживается цефепирин и его метаболит — дезацетилцефепирин; моча крыс содержала небольшие количества микробиологически активного метаболита — лактона цефепирона [Sabana V. E. et al., 1976]. Часть цефепирона выделяется из организма с желчью.

Цефалексин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. После введения внутривенно в дозе 100 мг/кг цефалексин определялся в сыворотке крови крыс в концентрациях 25,5—14,2 мкг/мл, в легких, сердце, селезенке, печени, почках и мышце — 6,3—3,8; 2,6—1,3; 4,4—3,5; 18—5,4; 61—30,4 и 0,98—0,89 мкг/г [Климова В. С., 1979].

В клинике также было отмечено хорошее всасывание цефалексина после приема внутрь. Через 1—6 и 8 ч после приема антибиотика в дозе 500 мг концентрация его в крови у больных составляла 3,4; 12; 5,4; 2,3; 1,6; 0,7 и 0,2 мкг/мл, $T_{50\%}$ всасывания — 0,82 ч, $T_{50\%}$ элиминации — 1,03 ч, $S_{кр.}$ — 26,4 мкг/мл в 1 ч [Brogard T. et al., 1975]. Через 1, 3 и 5 ч после приема 500 мг препарата концентрация его в крови у больных равнялась 6,8; 3,5 и 1,5 мкг/мл, $T_{50\%}$ — 1,3 ч, $S_{кр.}$ — 18,7 мкг/мл в 1 ч [Яковлев В. П., 1977]. По данным W. M. M. Kirby, C. Regamey (1973), на 1,73 м², кажущийся объем распределения составляет 248 мл/мин на 1,73 м², кажущийся объем распределения — 16 л/1,73 м².

После приема цефалексина вместе с пищей наблюдается более медленное всасывание препарата и циркуляция его в крови в течение более длительного времени, чем после приема натощак. Пробеницид вызывает повышение концентрации цефалексина в крови, а также увеличивает $T_{50\%}$ антибиотика. Через 1—2 ч и 3—4 ч после приема внутрь 1000 мг цефалексина большими в хирургической клинике его можно было обнаружить в желудке (5 и 0,7 мкг/г соответственно), червеобразном отростке (6,3 и 0,4 мкг/г), сальнике (8,7 и 3 мкг/г). Концентрация препарата в сыворотке крови в этот период составляла 22,1 и 12,2 мкг/мл [Orsolini P., 1970].

Цефалексин в больших количествах (64—95%) экскретируется с мочой. Выведение антибиотика из организма заканчивается в основном к 6—8-му часу. После приема цефалексина с пищей выведение с мочой снижается. Почечный клиренс цефалексина составляет 176 мл/мин [Parsons P. L. et al., 1976] — 214 мл/мин [Brogard J. M. et al., 1975].

После введения пробеницида показатель выведения антибиотика с мочой снижается. Антибиотик выводится из организма путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Часть антибиотика выводится из организма с желчью, концентрация препарата в которой может достигать 40 мкг/мл. Метаболитов цефалексина в моче и желчи не выявлено.

Цефрадин хорошо всасывается после применения внутрь и парентерально. После внутримышечного введения в дозе 20 мг/кг цефрадин содержался в течение 3 ч в крови (10,8—0,8 мкг/мл), печени и почках (19,5—0,7 мкг/г и 33,6—2,4 мкг/г), в течение 2 ч — в легких, сердце, селезенке и мышцах в концентрациях 5,7—5,2; 1,5—0,5; 2,9—0,9; 1,3—0,5 мкг/г [Яковлев В. П. и др., 1979]. После внутрижелудочного введения в дозе 100 мг/кг препарат содержался в крови в концентрациях 24,4—7,3 мкг/мл, в легких, сердце, селезенке, печени, почках и мышцах — 6,4—2,4; 3,1—1,2; 2,4—2,1; 30,6—4,6; 45,7—12 и 0,92—0,51 мкг/г [Климова В. С., 1979].

Таблица 27. Уровень концентрации цефрадина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через						
		30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч
Внутрь	0,5	4,56	4,94	4,43	—	0,39	—	—
Внутримышечно	1,0	7,69	15,23	9,73	—9	2,3	—	—
»	0,5	—	11,1	—	7,7	—	3,0	—
Внутривенно	1,0	22,6	11,5	3,5	1,0	0,2	—	—

¹ Данные В. П. Яковлева и др. (1978), С. Simon и др. (1973), Y. Ueda и др. (1973).

В клинике также отмечена хорошая всасываемость цефрадина (табл. 27). Высокие концентрации антибиотика в крови обнаружены после приема его внутрь, внутримышечного и внутривенного введения. Не выявлено различий в концентрациях препарата в крови больных после приема 500 мг цефрадина и цефалексина; $T_{50\%}$ равно соответственно 1,9 и 1,3 ч, $S_{кр.}$ — 19,1 и 18,7 мкг/мл в 1 ч [Яковлев В. П. и др., 1977]. Р. G. Welling с соавт. (1979) установили, что после приема 500 мг антибиотика время достижения максимальных концентраций в крови (14,2 мкг/мл) равно 1,3 ч, константа скорости всасывания — $3,1 \text{ ч}^{-1}$, $T_{50\%}$ — 0,81 ч, $S_{кр.}$ — 25 мкг/мл в 1 ч. Прием пищи замедлял всасывание препарата. После внутримышечного введения 500 мг $T_{50\%}$ равно 2 ч, $S_{кр.}$ — 35 мкг/мл в 1 ч [Яковлев В. П. и др., 1978]: При длительной внутривенной инфузии (0,166 г/ч) средняя концентрация препарата в крови равна 4,8 мкг/мл, $Cl_{пл.}$ — 576,9 мл/мин [Simon C. et al., 1973]. При повторном введении препарата кумуляции в крови не выявлено. Антибиотик обнаруживался в клапанах сердца (15—3,8 мкг/г), скелетных мышцах (8,6—4,3 мкг/г) и плазме (43,3—9,1 мкг/г) больных, получивших 1 г внутривенно [Daschner F. D. et al., 1979], а также в ткани миндалин и слизистой оболочке верхнечелюстного синуса. Цефрадин обнаружен в пупочном канатике и амниотической жидкости в концентрациях, составляющих $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ от содержания в крови матери, в молоке препарат находится в виде следов [Matsuda S. et al., 1975].

Выведение цефрадина с мочой составляет 70—100%. Наиболее высокие концентрации антибиотика в моче после приема его в дозе 500 мг наблюдаются между 1-м и 3-м часом (435—3400 мкг/мл) [Яковлев В. П. и др., 1977]. Цефрадин выделяется с мочой в неизменном виде. Препарат экскретируется главным образом путем фильтрации в клубочках. Внепочечная экскреция осуществляется преимущественно с желчью.

Цефокситин быстро всасывается в кровь после внутримышечной инъекции, достигая максимума через 20 мин (табл. 28). Высокие концентрации антибиотика в крови определяются после внутривенного применения. $T_{50\%}$ цефокситина в крови после внутривенного введения 1,5 и 2 г в β -фазе равно 1 и 0,86 ч, $S_{кр.}$ — 87,4 и 134,1 мкг/мл в 1 ч [Wilson P. et al., 1978]. Цефокситин в значительных количествах выводится с мочой — 74—99%. Концентрации антибиотика в моче через 30 мин, 1, 2,4 и 6 ч после внутривенного введения 2 г составляли соответственно 26 167, 15 250, 7067, 937 и 208 мкг/мл [Ishiyama S. et al., 1978]. Цефокситин почти полностью выводится из организма в неизменном виде; содержание биологически не активного метаболита — декарбоксил-цефокситина составляет 0,2—5% [Brogden R. N. et al., 1979]. Часть антибиотика экскретируется с желчью. Применение пробеницида приводит к увеличению $T_{50\%}$, $S_{кр.}$ и снижению $Cl_{поч.}$ [Goodwin C. S. et al., 1974; Vlases P. H.

Таблица 28. Уровень концентрации цефокситина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через							
		10 мин	20 мин	30 мин	45 мин	1 ч	1 1/2 ч	2 ч	3 ч
Внутримышечно	0,5	10,2	10,9	10,3	9,1	7,4	—	3,5	1,0
То же	1,0	19,4	22,5	20,5	18,4	15,2	—	6,4	2,9
Внутривенно	2,0	141,9	85,4	—	38,9	24,6	13,8	8,4	3,4
»	1,0	68,8	—	—	(40 мин)	12,1	7,2	4,2	—
в течение 30 мин	1,0	17,2	39,9	72,3	33,8	17,7	—	5,2	—
в течение 2 ч	1,0	—	—	18,3	—	25,0	16,1	18,5	4,5

¹ Данные J. Kosmidis и др. (1973) и С. S. Goodwin и др. (1974).

Таблица 29. Уровень концентрации цефуросима в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через							
		10 мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч
Внутримышечно	0,5	—	21,2	20,8	14,2	—	6,5	2,96	—
То же	0,75	—	25,7	26,6	18,9	—	11,6	5,03	2,3
»	1,0	—	29,3	32,2	21,6	—	13,2	5,7	3,3
Внутривенно	0,25	26,6	15,8	9,7	4,8	2,3	1,4	0,5	—
»	0,5	44,0	21,6	15,0	6,6	3,6	2,1	0,9	—
»	1,0	75,4	43,2	27,2	11,7	7,4	3,6	1,1	—

¹ Данные С. Н. O'Callaghan и др. (1976) и G. K. Daikos и др. (1977).

et al., 1980]; пробеницид повышал концентрации цефокситина в спинномозговой жидкости больных менингитом [Humbert G. et al., 1980].

Цефуросим применяется парентерально. После внутримышечных инъекций в дозах 250, 500, 750 и 1000 мг максимальные концентрации в крови достигаются через 32, 29, 31 и 45 мин, а $S_{кр.}$ равна 32,9; 59,2; 88,6 и 101,3 мкг/мл в 1 ч. $S_{кр.}$ при внутривенном введении 250, 500 и 1000 мг равна 32,6; 50,4 и 90,8 мкг/мл в 1 ч [O'Callaghan С. Н. et al., 1976]. Концентрации цефуросима в крови людей после парентерального применения представлены в табл. 29. Высокие концентрации антибиотика обнаружены в моче: на протяжении первых 2 ч после внутримышечного введения 0,5; 0,75 и 1 г концентрации в моче составляют 2435, 3815, 5588 мкг/мл, в течение следующих 2 ч — 1327, 1777, 2107 мкг/мл, в интервале 4—6 ч — 670, 921 и 1181 мкг/мл; после внутривенного введения препарата (1 г) концентрации в моче в эти же сроки равны 6773, 1627 и 519 мкг/мл [Daikos G. K.

Таблица 30. Фармакокинетические параметры некоторых цефалоспоринов

Антибиотик	Константа элиминации, ч ⁻¹	T _{50%} , мин	Объем распределения, л	Общий клиренс, мл/мин	Почечный клиренс, мл/мин	Выведение с мочой, %	Связывание белками крови, %	Биотрансформация в организме	Количество метаболитов, выводящихся с мочой, % от дозы
Цефалоридин	0,2694—0,6248	45—154	16	86—167	194—125	56—94	10—35	—	—
Цефалотин	2,0	18—50	18—22	484—472	259—274	60—100	56—79	+	19—32
Цефазолин	1,313—1,087	90—168	10—15	63—107	62—64 ¹	43—98	65—86	+	—
Цефазеприл	2,16	54—70	22—26	361	318	70—85	19—38	+	—
Цефалспирин	4,063	30—71	0,25	580	340—360	37—97	45—50	+	19—25
Цефалексин	0,981	60—82	16—18	248	142—214	64—95	10—15	+	35—45
Цефрандин	0,89	32—120	22—24	577	380	70—100	6—20	—	—
Цефамандол	0,7378	30—94	13—18 ²	211—300 ¹	100—290 ¹	79—99	70—74	—	—
Цефокситин	0,894	42—60	13—14	—	230—330	74—99	65—75	+	0,1—6
Цефуроксим	—	62—120	9—15 ²	—	114—170 ¹	70—100	33	+	—

¹ В мл/мин/1,73 м².

² В л/1,73 м².

et al., 1977]. Цефуроксим в больших количествах выводится с мочой, причем, свыше 95% препарата экскретируется в неизменном виде. Отношение клиренса креатинина к клиренсу цефуроксима составляет 1,2—1,45. После приема антибиотика внутрь с мочой выводится лишь около 1% [O' Callaghan C. H. et al., 1976]. Часть препарата выводится с желчью: через 2 и 4 ч после внутримышечного введения 750 мг концентрации в желчи составляли 6 и 20 мкг/мл [Geddes A. M. et al., 1978].

Цефамандол хорошо всасывается в кровь после внутримышечного применения и определяется в ней на протяжении 6—8 ч. Высокие концентрации в крови обнаруживаются после внутривенного введения антибиотика. S_{кр.} при внутривенном введении равна 74,9 мкг/мл в 1 ч, а C_{пл.} — 232,8 мл/мин [Brogard J. M. et al., 1979]. Цефамандол после внутривенного введения определялся в подкожном жире и мышцах оперированных больных в количестве 5—11% от концентраций в крови, а после внутримышечных инъекций — 5—12%

[Bullen B. R. et al., 1979]. За сутки с мочой выводится до 100% препарата. Концентрации цефамандола в моче в течение первых 8 ч после внутримышечного введения 0,5 и 1 г равны в среднем 1633 и 3458 мкг/мл, в интервале 8—24 ч — 9 и 44 мкг/мл; после внутривенного применения таких же доз концентрации антибиотика в моче составляли соответственно 1206, 2938 и 3,5 мкг/мл [Meyers B. R. et al., 1976]. Отношение почечного клиренса цефамандола к почечному клиренсу креатинина составляет 1,74 [Czerwinski A. W., Pederson J. A., 1979].

Цефамандол нафат — о-формилловый эфир цефамандола подвергается в организме гидролизу с образованием свободного цефамандола. Цефамандол нафат быстро исчезает из крови. После внутривенного введения в количестве 1 г $T_{50\%}$ цефамандола нафата в крови равно 11,2—11,3 мин. $S_{кр.}$ цефамандола — 1817—2308 мкг/мл в 1 мин, $S_{кр.}$ цефамандола нафата и цефамандола — 2145—2622 мкг/мл в 1 мин; 6-часовая экскреция с мочой цефамандола и цефамандола нафата составляет 79,4—98,8%, в том числе цефамандола нафата — 12—16,6% [Wold J. S. et al., 1978].

Сводные данные по фармакокинетическим параметрам некоторых цефалоспоринов представлены в табл. 30.

Тетрациклины

Тетрациклин хорошо всасывается как при приеме внутрь, так и после парентерального введения. Препарат определяется в крови крыс в течение 5 ч после введения внутрь в дозе 100 мг/кг в концентрациях 6,5—2,1 мкг/мл, в печени, почках, легких и селезенке — соответственно 3,9—1,6; 4—1,3; 1,4—0,8 и 1,3 мкг/г — следы, а после введения в дозе 20 мг/кг в крови 4,2—1,3 мкг/мл, в печени, почках и легких 2,7—0,4; 2,5—0,3; 0,6 мкг/г соответственно; в селезенке определялись лишь следы антибиотика. Высокие концентрации препарата в крови и органах экспериментальных животных определяются после его парентерального введения. После внутримышечного введения тетрациклина крысам в дозе 20 мг/кг в крови через 1—5 ч содержалось 10,2—6 мкг/мл препарата, в почках — 6,4—3 мкг/г, печени — 5,7—3 мкг/г, легких — 1,7—0,9 мкг/г и селезенке — 1,8—1,1 мкг/г; после внутримышечного введения той же дозы препарата кроликам концентрация его в крови (3,3—0,3 мкг/мл) определяется в течение 24 ч. После внутривенного введения тетрациклина в дозе 5 мг/кг концентрация его в крови кроликов снижалась до 7,6 мкг/мл через 10 мин, до 0,6 мкг/мл через 4 ч; $T_{50\%}$ составляло 51,7 мин.; плазматический клиренс — 504,6 мл/мин на 1 м² [Кивман Г. Я. и др., 1971].

Изучение циркуляции тетрациклина в клинике показало, что препарат довольно медленно всасывается в кровь, достигая максимума к 3—4-му часу, и достаточно длительное время цирку-

кулирует в организме (до 12—24 ч) в концентрациях 1—4 мкг/мл. $T_{50\%}$ всасывания антибиотика составляет 0,97—1,9 ч, $T_{50\%}$ элиминации из крови — 5,6—8,1 ч, время достижения максимального уровня в крови (2—4,5 мкг/мл после приема 500 мг) — 3,7—4,7 ч, $S_{кр.}$ — 23,5—66,5 мкг/мл в 1 ч [Welling P. G. et al., 1977].

При многократном введении препарата $T_{50\%}$ возрастает с 6,3 ч в 1-й день до 9,5 ч на 4-й и до 10 ч на 5—6-й день [James T. D., Lewis W. D., 1969]. После внутривенного введения тетрациклина $T_{50\%}$ составляет 2—8 ч. Содержание тетрациклина в ткани небных миндалин составляет 70—100% от концентрации его в крови после однократного и 50% после повторного введения [Лященко Ю. И., 1976]. После внутримышечного введения 0,25 г концентрация препарата в слизистой оболочке верхнечелюстного синуса в течение 6 ч составляла менее 0,3—0,8 мкг/г (в крови — 0,3—2,4 мкг/мл), а после приема внутрь 0,5 г антибиотика — на протяжении 8 ч в концентрациях менее 0,3—2,7 мкг/г (в крови 0,6—3,6 мкг/мл) [Lundberg S., Malmberg A., 1974]. Высокие концентрации антибиотика обнаружены в тканях желудочно-кишечного тракта вибрионосителей (материал для исследования получали методом аспирационной биопсии), леченных тетрациклином в дозе 300 000—500 000 ЕД [Тимина В. П. и др., 1973]. У больных эндометритами тетрациклин после однократного приема в дозе 200 мг определялся в соскобе из полости матки на протяжении 6 ч в концентрациях 0,14—0,48 мкг/г [Миная Г. С. и др., 1970]. После внутривенного введения в дозе 100 мг беременным женщинам содержание препарата в крови пупочного канатика составляет 60%, а в амниотической жидкости — 20% от концентрации в крови матери.

Высокие концентрации антибиотика определяются в асцитической и плевральной жидкостях. В суставной жидкости антибиотик через 2—12 ч содержался в концентрации 0,41—2,51 мкг/мл [Ehrlich G. E., 1972].

Значительная часть тетрациклина выводится из организма с мочой. В течение 4 ч после внутривенного введения препарата кроликам с мочой у них выделялось 35,1%; почечный клиренс составлял 74,8 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П. и др., 1971].

После приема внутрь за 24 ч у людей с мочой выделяется 21—27% препарата [Тимина В. П. и др., 1973], а после внутривенного введения — около 50%. Внепочечный клиренс тетрациклина у кроликов после внутривенного введения равен 411 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П. и др., 1971]. Часть препарата выводится из организма с желчью: концентрация его в желчи достигает 150 мкг/мл при введении 100 мг и 300 мкг/мл при введении 500 мг. До 9—20% антибиотика выводится с испражнениями.

Дитетрациклин (N,N'-добензилэтилендиаминдиметилдитетрациклин) — препарат тетрациклина, обладающий пролонгированным действием. После внутримышечной инъекции дитетрациклина собакам в дозе 10 000 ЕД/кг препарат определяется в крови через 1, 3, 4, 24, 48 и 72 ч в концентрациях 0,1; 0,31; 0,4; 0,19; 0,13 и 0,05 ЕД/мл; в отличие от солянокислого тетрациклина, введенного в той же дозе, антибиотик находится в крови в более низких концентрациях, но в течение более продолжительного времени. При закладывании дитетрациклиновой мази в конъюнктивальный мешок кроликов, концентрация препарата в крови выше и сохраняется дольше, чем после применения тетрациклиновой мази: тетрациклин исчезает через 48 ч, а дитетрациклин — через 96 ч [Белозерова О. П. и др., 1963]. По данным Ю. Ф. Майчука (1973), концентрация антибиотика в конъюнктивальном мешке кроликов через 1—48 ч после закладывания 1% дитетрациклиновой мази составляет 26,6—1,2 ЕД/мл. Через 24 ч и 48 ч в смывах содержалось 0,4 и 0,2 ЕД/мл, а в тканях конъюнктивы — 0,6 и 0,34 ЕД/мл препарата.

Гликоциклин хорошо всасывается при парентеральном введении. Как показали наши исследования, в крови крыс на протяжении 5 ч после внутримышечного введения в дозе 20 мг/кг гликоциклин содержался в концентрациях 8,5—5,3 мкг/мл, в печени, почках, легких и селезенке — 4,3—1,4; 7,2—2,8; 1,5—0,8 и 1,5—0,8 мкг/г; после введения внутрь в той же дозе концентрация его в крови и органах была ниже и только после введения дозы 100 мг/кг приближалась к концентрации, наблюдаемой после внутримышечного введения в дозе 20 мг/кг. Концентрация препарата в крови кроликов после внутривенного введения в дозе 5 мг/кг снижается с 10,3 мкг/мл через 10 мин до 1,1 мкг/мл через 4 ч; $Cl_{пл}$ составляет 246,6 мл/мин на 1 м², $T_{50\%}$ — 63,3 мин, C_0 — 6,2 мкг/мл.

После внутримышечного введения в дозе 20 мг/кг антибиотик определяется в крови кроликов на протяжении 24 ч в концентрации 3,8—0,8 мкг/мл [Кивман Г. Я. и др., 1971а].

Через 1, 3, 6, 9 и 15 ч после внутривенного введения гликоциклина людям в дозе 300 000 ЕД концентрация препарата в крови составляет 6,5; 3,7; 1,6; 1,1 и 0,6 ЕД/мл; через 24 ч препарат определяется в крови в виде следов [Акжигитов Г. Н. и др., 1969].

Значительная часть антибиотика выводится из организма с мочой. У кроликов после внутривенного введения с мочой экскретируется 41,2% антибиотика; почечный клиренс составляет 41,7 мл/мин на 1 м², а внепочечный — 204,8 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П. и др., 1971]. Часть антибиотика выводится из организма с желчью. Изучение содержания гликоциклина в желчи у больных с дренированным общим желчным протоком показало, что после внутривенного введения 300 000 ЕД кон-

центрация его через 1, 3, 6, 9, 12, 15 и 24 ч составляет 4,2; 5,3; 8,2; 9,7; 11,7; 8 и 2,7 мкг/мл; всего за 24 ч с желчью выделяется 0,8% препарата.

В связи с тем что часть желчи поступает в кишечник, авторы предполагают, что за 24 ч выводится 2—3% антибиотика [Акжигитов Г. Н. и др., 1969].

Морфоциклин применяется для внутривенного введения. После внутримышечного введения морфоциклина крысам в дозе 20 мг/кг, концентрация в крови в течение 5 ч составляла 7,3—5,6 мкг/мл, в печени, почках, легких и селезенке — 4,3—2,8; 6,5—2,7; 1,6—0,9 и 1,8—0,9 мкг/г. После введения внутрь в той же дозе концентрация в крови и органах крыс была в 4—6 раз ниже; при введении 100 мг/кг концентрация в органах была несколько выше, чем при внутримышечном введении в дозе 20 мг/кг [Кивман Г. Я. и др., 1971]. При введении антибиотика внутриартериально, внутривенно, внутримышечно или внутрь его содержание в органах крыс зависело от органотропности препарата и пути введения [Яковлев В. П. и др., 1969]. Концентрация морфоциклина в крови кроликов после внутривенного введения в дозе 5 мг/кг снижалась с 9,1 мкг/мл через 10 мин до 0,9 мкг/мл через 4 ч; $T_{50\%}$ составляло 52,7 мин, $C_{пл.}$ — 364 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П. и др., 1971]. При внутривенном введении морфоциклина в дозе 5 мг/кг содержание в крови собак составило 7,57—1,68 мкг/мл, при внутриартериальном (5 мг/кг) — 13,2—1,2 мкг/мл, при внутриартериальном введении в дозе 15 мг/кг — 61,9—3,5 мкг/мл [Канорский И. Д. и др., 1974].

После внутривенного введения морфоциклина больным препарат содержался в крови через 15, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч в концентрациях 3,8; 2,65; 1,23; 1,0; 0,6; 0,25; 0,12 и 0,06 ЕД/мл. Препарат обнаруживается в концентрации 0,7—0,8 ЕД/мл в мокроте больных, в концентрации 0,22—2,4 ЕД/г в ткани легкого во время операции [Углов Ф. Г. и др., 1965], в концентрации 0,44—1,63 мкг/г в соскобе из полости матки у больных эндометритами [Минасова Г. С. и др., 1970].

Морфоциклин в значительных количествах выводится из организма с мочой. За 4 ч с мочой у кроликов после внутривенного введения экскретируется 41,7% препарата, почечный клиренс составляет 58,2 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П. и др., 1971].

В больших количествах (до 90%) морфоциклин выводится с мочой у людей.

Внепочечный клиренс морфоциклина у кроликов составляет 305,2 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П. и др., 1971]. Значительная часть внепочечной элиминации антибиотика осуществляется с желчью.

Ролитетрациклин (пирролидинометилтетрациклин, реверин) при парентеральном введении определяется в организме в вы-

соких концентрациях. Через 1—5 ч после внутримышечного введения крысам в дозе 20 мг/кг концентрация препарата в сыворотке крови составляет 8,9—6,1 мкг/мл, а в печени, почках, легких и селезенке — соответственно 4,6—3,3; 5,1—3,8; 2,1—1,5 и 1,6—0,7 мкг/г; после введения того же количества ролитетрациклина крысам внутрь концентрация его в крови и органах была в несколько раз ниже, а после введения в дозе 100 мг/кг — почти такой же, что и после внутримышечного введения 20 мг/кг. После внутривенного введения антибиотика кроликам в дозе 5 мг/кг, концентрация его в крови снижалась с 11,7 мкг/мл через 10 мин до 1,3 мкг/мл через 4 ч; C_0 составляла 5,9 мкг/мл, $T_{50\%}$ — 65,7 мин, $Cl_{пл.}$ — 398,8 мл/мин на 1 м². После внутримышечной инъекции в дозе 20 мг/кг препарат содержался в крови кроликов в течение 24 ч в концентрациях 6,1—0,8 мкг/мл [Кивман Г. Я. и др., 1971].

После внутримышечного введения ролитетрациклина в дозе 250 мг, концентрация его в крови у людей в течение 24 ч находится на уровне 5—0,5 мкг/мл. После внутривенного введения антибиотика терапевтическая концентрация в крови поддерживается в течение 8—12 ч; концентрация ролитетрациклина в «нулевое время» составляет 5,56 мкг/мл, объем распределения — 0,81 мл/г, $T_{50\%}$ — 7,77 ч [Dimmiling T., Wagner W. H., 1965]. При повторном введении с интервалом в 12 ч отмечается кумуляция препарата в крови.

Выведение ролитетрациклина осуществляется в основном почками. Показатель выведения антибиотика у кроликов после его внутривенного введения равняется 33,5% (3—4 ч), почечный клиренс составляет 32,4, а внепочечный — 364,4 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П. и др., 1971]. У людей за 24—30 ч после внутривенного введения экскретируется 50—60%, а после внутримышечного — 40—45% антибиотика.

Через 1—3 ч после внутривенного введения ролитетрациклина в дозе 275 мг концентрация его в желчи больших составляла в среднем 33,66 мкг/мл, в стенке желчного пузыря — 9,58 мкг/г, в крови — 2,91 мкг/мл [Moorthi K. et al., 1974].

Хлортетрациклин (биомицин) применяют внутрь и парентерально. Изучение распределения антибиотика у крыс после введения его внутрь в дозе 20 мг/кг показало, что через 1—5 ч в сыворотке крови содержится 1,7—0,6 мкг/мл, в печени, почках, легких и селезенке — 2,9—0,8; 5,8—1,2; 1—0,4 мкг/г; следы, а при введении в дозе 100 мг/кг — 2—1,2 мкг/мл, 3,1—1,6; 6,2—2,9; 1,2—0,8 и 0,6 мкг/г — следы. После внутривенного введения хлортетрациклина в дозе 5 мг/кг концентрация его в крови кроликов снижалась с 11,3 через 10 мин до 1,5 мкг/мл через 4 ч; плазматический клиренс препарата составляет 20 мл/мин на 1 м², $T_{50\%}$ — 67,5 мин [Яковлев В. П., Косолапова А. В., 1972].

При приеме внутрь хлортетрациклин достаточно хорошо всасывается в кровь. Максимальные концентрации в крови

(до 10 мкг/мл) определяются через 30 мин — 1 ч. После окончания курса лечения антибиотик определяется в крови в концентрациях 0,1—0,2 мкг/мл в течение суток. При внутривенном введении T_{50} % элиминации из крови составляет около 6 ч. После повторного приема суточной дозы хлортетрациклина (1 г) его можно было обнаружить в мокроте в концентрации 0,5 мкг/мл при содержании в крови в концентрации 1—5 мкг/мл [Campbell M. J., 1970].

Хлортетрациклин выводится из организма с мочой в небольших количествах. После внутривенного введения с мочой у кроликов за 4 ч выделяется 26,2%; почечный клиренс составляет 35,6 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., Косолапова А. В., 1972]. После приема антибиотика у людей с мочой выделяется 5—33%, после внутривенного введения — до 20%. Выводится он почками путем клубочковой фильтрации.

Внепочечный клиренс хлортетрациклина у кроликов составляет 219 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., Косолапов А. В., 1972]. После введения хлортетрациклина внутрь значительная часть его выделяется с испражнениями. Антибиотик находили в испражнениях больных в течение нескольких дней после окончания курса лечения. С испражнениями препарат выводится и после парентерального введения.

Дибимицин (N,N'-добензилэтилендиаминовая соль хлортетрациклина) — препарат пролонгированного действия. После его введения крысам внутрь в дозе 20 мг/кг концентрация в сыворотке крови в интервале 1—5 ч равнялась 0,9—0,6 мкг/мл, а содержание в печени, почках, легких и селезенке составляло соответственно 2,6—0,8; 3,6—2,1; 1,3—0,5 и 0,6 мкг/г — следы; при увеличении дозы в 5 раз препарат содержался в крови в концентрации 3,3—2,2 мкг/мл, в печени, почках, легких и селезенке соответственно 8—4,1; 9,6—5,9; 1,6—0,7 и 1,6—1,4 мкг/г. При внутривенном введении кроликам плазматический клиренс антибиотика составлял 289 мл/мин на 1 м², а T_{50} % — 65 мин [Яковлев В. П., Косолапова А. В., 1972]. При закладывании дибимицина в конъюнктивальный мешок он обнаруживался в крови животных и человека в течение 48 ч.

Выведение дибимицина с мочой у кроликов составляет за 4 ч 31,7%, почечный клиренс — 30,8, а внепочечный — 256 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., Косолапова А. В., 1972].

Окситетрациклин. После введения окситетрациклина крысам внутрь в дозе 20 мг/кг препарат определяется в крови и органах на протяжении 3 ч (0,1—2,5 мкг/мл), при увеличении дозы до 100 мг/кг антибиотик содержался в организме животных в более высоких концентрациях (0,5—3 мкг/мл) в течение 5 ч. После внутривенного введения кроликам в дозе 5 мг/кг концентрация препарата в крови снижалась с 9 мкг/мл через 10 мин до 0,5 мкг/мл через 4 ч; $S_{пл}$ составлял 255 мл/мин на 1 м², T_{50} % — 66,6 мин [Яковлев В. П., 1973].

Таблица 31. Уровень концентрации окситетрациклина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация, мкг/мл	Время определения, ч
Внутрь	0,25	1,042—0,482	6
»	0,5	4,16—1,32	12
Внутривенно	0,25	5,4—0,6	24
»	0,5	38,6—1,0	24
Внутривенно (капельно)	2,0	30,0—8,0	24

¹ Данные Н. Wallner, F. Lechner (1966), G. Merier и др. (1970), K. Butler (1973), О. Р. Tanejo и др. (1974).

Данные по содержанию окситетрациклина в крови людей представлены в табл. 31.

$T_{50\%}$ всасывания окситетрациклина в кровь равно 1,547—2,295 ч [Butler K., 1973]. Высокие концентрации в крови получены при введении окситетрациклина методом электрофореза. При введении по 500 мг внутрь 2 раза в день кумуляции антибиотика в крови не наблюдали [Tanejo O. P. et al., 1974]. После внутривенного введения препарата в дозе 250 мг наиболее высокие концентрации (2,5—6,5 мкг/г) определяли в мышцах и желчном пузыре у оперированных больных, наиболее низкие (1 мкг/г) в подкожной клетчатке и сальнике [Legler F., Schwemmel K., 1974].

Окситетрациклин в значительных количествах выводится из организма с мочой. За 4 ч после внутривенного введения с мочой у кроликов экскретируется 44,9%, почечный клиренс составляет 53,3 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1973].

После приема внутрь у людей с мочой выводится 4—35% препарата. Более высокая экскреция окситетрациклина с мочой наблюдается после внутривенного введения — до 70% за 96 ч. Концентрация антибиотика в моче в течение 12 ч после приема 500 мг колебалась от 120,7 до 9,91 мкг/мл [Tanejo O. P. et al., 1974]. Почечный клиренс антибиотика составляет 80—90% от клиренса креатинина. Выводится он преимущественно путем клубочковой фильтрации.

Внепочечный клиренс окситетрациклина у кроликов равен 222 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1973]. Значительная часть экстраклеточной экскреции препарата осуществляется с желчью. Через 1—3 ч после внутривенного введения препарата в дозе 250 мг концентрация его в желчи оперированных больных составляла 18,8 мкг/мл, в стенке желчного пузыря — 7,85 мкг/г, в сыворотке крови — 1,9 мкг/мл [Moorthi K. et al., 1974].

Метациклин (рондомицин) хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. После введения внутрь крысам в дозе 20 мг/кг концентрация препарата в крови в течение 1—5 ч составляет 1,9—1,1 мкг/мл, в печени, почках, легких и селезенке —

1,3—0,9; 1,3—0,7; 0,7—0,5 и 0,7—0,1 мкг/г, а после введения в дозе 100 мг/кг — 2,9—1,6 мкг/мл, 3—1,6; 3,4—1,6; 0,5—0,4 и 0,3—0,25 мкг/г соответственно. После внутривенного введения кроликам в дозе 5 мг/кг концентрация в крови на протяжении 5 ч колебалась от 8 до 0,4 мкг/мл; плазматический клиренс составлял 385 мл/мин на 1 м², T_{50%} — 45,3 мин [Яковлев В. П., 1973]. При введении 300 мг метациклина определялся в крови собак на протяжении 24 ч (1,5—0,1 мкг/мл); концентрация метациклина в крови была выше и он циркулировал в течение более длительного времени, чем окситетрациклин [Бодункова Л. Е. и др., 1975].

По данным С. М. Навашина с соавт. (1971), максимальные концентрации метациклина в крови после приема 300 мг определяются через 2 ч (1,3 мкг/мл); препарат содержался в крови в течение 24 ч в концентрациях 0,73—0,17 мкг/мл. T_{50%} метациклина после однократного приема составляет 7 ч, после 4 дней приема — 10,3 ч, на 5—6-й день — 11 ч [James T. D., Lewis W. D., 1969]. При внутривенном введении он определяется в крови в течение 12 ч в концентрациях 6—4 мкг/мл. Через 8 ч после приема 300 мг метациклина он содержался в легочной ткани больных, оперированных по поводу воспалительных или опухолевых заболеваний легких, в концентрации 0,83 мкг/г (в сыворотке крови — 0,64 мкг/мл); после двукратного приема антибиотика содержание его в легких и сыворотке увеличилось соответственно до 0,98 мкг/г и 1,28 мкг/мл [Timmes J. J. et al., 1971]. Метациклин обнаружен в печени, лимфатических узлах, коже, сальнике, яичнике, матке и яичке больных, оперированных через 2—6 ч после приема антибиотика [Belli G., Ciaffi G., 1968].

Метациклин в больших количествах выделяется с мочой. У кроликов после внутривенного введения с мочой экскретировается 73,4%; почечный клиренс равен 116 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1973]. У людей за 72 ч после приема внутрь с мочой выводится около 35%, после внутривенного введения — около 60%. Выведение осуществляется преимущественно путем клубочковой фильтрации.

Часть антибиотиков выводится из организма экстраренальными путями. Внепочечный клиренс метациклина у кроликов равен 269 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1973]. Определяется в высоких концентрациях в желчи больных.

Доксициклин (вибрамицин) используют как для приема внутрь, так и для парентерального введения. После его введения крысам внутрь в дозе 20 мг/кг содержание препарата в крови в течение 5 ч составляет 3,5—2 мкг/мл, в печени — 11,0—9,8 мкг/г, почках — 9,9—6,8 мкг/г, легких — 3,4—2,2 мкг/г, селезенке — 1,8—1,6 мкг/г, а после введения в дозе 100 мг/кг — 9,3—7,2 мкг/мл, 31,9—27,7; 38,4—25,6; 7—4,4 и 5,4—4,2 мкг/г соответственно; на всем протяжении исследования доксициклин

определялся в крови и органах животных в концентрациях, в несколько раз превышающих концентрации окситетрациклина и метациклина. Более высокие концентрации доксициклина отмечали и в крови кроликов после внутривенного введения; плазматический клиренс составлял 154 мл/мин на 1 м², T_{50%} — 61 мин [Яковлев В. П., 1973].

При приеме внутрь всасываемость доксициклина превышает всасываемость метациклина (табл. 32).

По данным С. М. Навашина и др. (1971), после приема внутрь в дозе 200 мг препарат содержался в крови в течение 1-х суток в концентрации 3,1—1,6 мкг/мл, а 2-х суток — 0,65—0,6 мкг/мл. Доксициклин находили в крови через 72 ч после его приема. После приема 200 мг T_{50%} всасывания доксициклина составляет 0,85—3,1 ч, T_{50%} элиминации — 8,8—14,2 ч, максимальная концентрация в крови (4—5,7 мкг/мл) достигалась через 2,7—6 ч, S_{кр.} составляла 72—112,9 мкг/мл в 1 [Welling P. G. et al., 1977]. T_{50%} увеличивается при курсовом лечении: если в 1-й день этот показатель был равен 8,3 ч, то на 4-й день он составил 11 ч, а на 5—6-й день — 14½ [James T. D., Lewis W. D., 1969]. После внутривенного введения 200 мг доксициклина T_{50%} элиминации равно 13,8 ч, S_{кр.} в течение 7 ч — 112 мкг/мл в 1 ч [Neaney D., Eknoyan G., 1978].

Изучение распределения доксициклина у больных, подвергшихся оперативному лечению, показало, что в почках препарат содержится в концентрации 10,7 мкг/г, в легких, желудке, селезенке, мышцах — 5,4—3,1; 2,08—2,4; 3,56—2,77 и 3,4 мкг/г [Fabre J. et al., 1968], в стенке бронхов — 1,89—3,49 мкг/г, в бронхиальном секрете — 0,12—3,27 мкг/мл [Gartmann J., 1975], в костях, коже, подкожной жировой клетчатке, сухожилиях — 0,11—8,3; 0,13—1,26; 1,07—1,85; 1,06—2,03 мкг/г

Таблица 32. Уровень концентрации доксициклина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через													
		1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч	9 ч	12—16 ч	24 ч	48 ч	60 ч			
Внутрь	0,05	1,06	1,3	1,28	1,2	1,63	0,73	0,61	—	—	—	—	—	—	—
Внутривенно	0,2	0,6	1,7	3,5	5,9	5,4	4,0	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,1	—	2,4	—	2,0	1,7	1,5	—	1,2	2,2	0,7	—	—	—	—
	0,2	6,04	—	—	4,55	4,34	—	3,16	—	1,7	0,54	—	—	—	0,84

¹ Данные Т. Д. James, W. D. Lewis (1969), M. Gavend (1972), P. G. Welling и др. (1977), D. Heaney, G. Eknoyan (1978).

[Gnarpe H. et al., 1976], в стенке желчного пузыря — 29 мкг/г, червеобразном отростке — 2,7 мкг/г, асцитической жидкости — 5,89—3,09 мкг/мл [Sjödahl R., Wetterfors J., 1974]. В синовиальной жидкости доксициклин содержался в концентрациях, составляющих 11—75% от концентраций в крови [Bessard G. et al., 1980]. Доксициклин обнаруживался в течение 6 ч в концентрации 0,18—1 мкг/г в соскобах из полости матки у женщин, больных эндометритом [Минасова Г. С. и др., 1970]. У здоровых испытуемых после приема внутрь и внутривенного введения препарата концентрация его в спинномозговой жидкости не превышала 0,1 мкг/мл; при продолжительном приеме концентрация в спинномозговой жидкости увеличивалась до 0,1—0,75 мкг/мл, что составляет 6—39% от содержания антибиотика в крови [Andersson H., Alestig K., 1976].

У кроликов за 4 ч после внутривенного введения экскретируется с мочой 47,9% препарата; почечный клиренс составляет 45,1 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1973]. У людей после приема внутрь выводится с мочой 22—42%, после внутривенного введения — 29—57% [Лившиц А. В., Яковлев В. П., 1972; Fabre J. et al., 1968; Heaney D., Eknoyan G., 1978, и др.]. Почечный клиренс для всего препарата составляет 17—33 мл/мин, а для несвязанного белками крови — 24—41 мл/мин; сравнение клиренса общего и свободного антибиотика показывает, что около 70% доксициклина от количества антибиотика, фильтрующегося в клубочках, реабсорбируется в почечных канальцах. С испражнениями выводится около 5% активного препарата. Предполагается, что половина доксициклина трансформируется в организме в биологически неактивные производные. Доксициклин обнаружен в высоких концентрациях в желчи. Во время операции в желчи желчного пузыря содержалось 37,33 мкг/мл антибиотика (в 10—15 раз больше, чем в сыворотке), а в печеночной желчи — 17,5 мкг/мл [Fabre J. et al., 1968]. По данным К. Moorthi с соавт. (1974), через 1—3 ч после внутривенного введения препарата в количестве 100 мг концентрация его в желчи оперируемых больных составляет в среднем 11,1 мкг/мл, а в стенке желчного пузыря — 3,6 мкг/г, в сыворотке крови —

Таблица 33. Уровень концентрации миноциклина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация, мкг/мл	Время определения, ч
Внутрь	0,2	2,1—0,9	24
»	0,3	9,01—1,55	48
Внутривенно	0,1	5,34—0,37	48
»	0,2	4,37—0,11	72

¹ Данные N. H. Steigbigel (1968), К. Mashimo и др. (1970), P. G. Welling и др. (1975), D. Heaney, G. Eknoyan (1978).

2,13 мкг/мл, а после введения 200 мг — соответственно 12,44; 5,18 и 3,9 мкг/мл.

Миноциклин через 2 ч после внутримышечного введения в дозе 20 мг/кг содержался в крови в концентрации 4,2 мкг/мл, а в печени, почках, легких, мышцах и селезенке — соответственно в количестве 7; 5,3; 5,6; 3,8 и 5 мкг/г, через 4 ч в крови он обнаруживался в количестве 3,1 мкг/мл; а в органах — соответственно 8,2; 5; 1,4; 3,2 и 5 мкг/г; через 24 ч концентрация антибиотика в органах была ниже чувствительности метода. После внутривенного введения миноциклина в дозе 5 мг/кг $T_{50\%}$ у собак составляет 4 ч, плазматический клиренс — 26,4 мл/мин [Mashimo K. et al., 1970].

Миноциклин хорошо всасывается при приеме внутрь и длительно циркулирует в организме (табл. 33).

После внутривенного введения миноциклина он длительно определяется в крови; $T_{50\%}$ равно 14,6 ч, площадь, ограниченная кривой

Таблица 34. Фармакокинетические параметры ряда тетрациклинов

Антибиотик	$T_{50\%}$, ч	Объем распределения, л/кг	Всасывание в желудочно-кишечном тракте, %	Общий клиренс, мл/мин	Почечный клиренс, мл/мин	Выделение с мочой, %	Связывание белками крови
Тетрациклин	6—10	1,3—1,6	77—80	149	50—100	37	50—60
Ролитетрациклин	6—10	0,8	—		49—70	48	
Хлортетрациклин	4—6	0,9—1,5	25—30	205 ¹	32—42	40—60	30—45
Окситетрациклин	9—10	0,9—1,9	58	162 ²	86—99	5—33	60—70
Метациклин	7—14	1,0	88		29	10—35	30—35
Доксициклин	15—24	17,55 ³	95		60	36	80—90
Миноциклин	12—16	9,5 ³ ; 11,5 ³	95	20	13—33	22—42	60—80
					1,5—9	24—57	75
						3—11	

¹ В миллилитрах в 1 мин на 1,73 м².

² В миллилитрах в 1 мин на 1 м².

³ В литрах.

концентрации в крови в течение 7 ч после введения 200 мг, — 67 мкг/мл в 1 ч [Heaney D., Екпоуан G., 1978], объем распределения — 9,49 л, плазматический клиренс — 19,6 мл/мин [Welling P. G. et al., 1975].

Высокие концентрации антибиотика создаются в тканях. Например, через 2 ч после приема 100 мг миноциклина концентрация препарата в миндалинах составляет в среднем 9,4 мкг/г, а в слизистой оболочке верхнечелюстного синуса — 5,7 мкг/г; эти концентрации были выше, чем при приеме других аналогов тетрациклинов [Takasu T. et al., 1970]. В суставной жидкости миноциклин через 3—12 ч после введения содержался в количестве 0,43—0,88 мкг/мл [Erllich G. E., 1972].

У собак после внутривенного введения выделяется с мочой 1,4 % антибиотика; почечный клиренс равен 0,6 мл/мин [Mashimo K. et al., 1970]. У людей с мочой экскретируется 3—11% [Mashimo K. et al., 1970; Welling P. G. et al., 1975; Heaney D., Екпоуан G., 1978]. Почечный клиренс миноциклина равен 1,52 мл/мин [Welling P. G. et al., 1975].

Выведение антибиотика с желчью у собак составляет 2,8%; после введения в воротную вену печени собак в дозе 10 мг/кг концентрация миноциклина в печеночной вене была ниже, а в желчи — выше, чем после введения тетрациклина [Mashimo K. et al., 1970].

Сводные данные по фармакокинетике некоторых тетрациклинов представлены в табл. 34.

Аминогликозиды

Стрептомицин хорошо всасывается в кровь после парентерального введения. Через 30 мин, 1; 1,5; 2; 2,5 и 3 ч после внутримышечного введения в дозе 1 г концентрация его в крови составляла 23; 49,3; 47,5; 49; 46,2 и 38,3 мкг/мл [Карачунский М. А., Дорожкова И. Р., 1970]. Сводные данные о содержании стрептомицина в крови после внутримышечного введения представлены в табл. 35.

Таблица 35. Уровень концентрации стрептомицина в сыворотке крови человека при внутримышечном введении¹

Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через				
	1—2 ч	3—4 ч	5—7 ч	8—10 ч	11—12 ч
0,25	8—12	3—6	0—4	—	—
0,5	20—30	9—15	5—8	3—5	—
1,0	30—40	15—27	5—22	7—18	2—3
1,5	35—60	18—35	8—22	6—16	5—10

¹ По данным С. М. Навашина и И. П. Фоминой (1974).

При повторных инъекциях кумуляции препарата в крови больных не наблюдается. При введении стрептомицина путем ультразвуковой ингаляции в дозе 1 г концентрация его в здоровых участках легких оперированных больных через 1, 3, 6, 12, 24 и 48 ч составляла 400—1600, 200—800, 100—400, 50—200, 25—100 и 12,5—25 мкг/мл; антибиотик в высоких концентрациях определялся в очаге инфекции [Семенова Е. В., 1977].

Стрептомицин в терапевтических концентрациях обнаруживается в большинстве органов и тканей, в том числе в плевральной и перитонеальной жидкостях; плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, но хорошо проходит через плаценту, определяется в молоке матери. Белками сыворотки крови связывается в количестве до 20%.

Существенная роль в выведении стрептомицина из организма принадлежит почкам. В опытах на собаках установлено, что почечная экскреция после парентерального введения антибиотика составляет 50—90%. Близкие показатели почечной экскреции наблюдаются у людей: за 24 ч после внутримышечного введения выделяется 60%, а после внутривенного введения 60—90%. После приема внутрь выведение антибиотика с мочой незначительно.

Выделяется стрептомицин почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации; подвергается частичной реабсорбции в канальцах.

Часть антибиотика разрушается в организме, часть выводится с желчью, концентрация в которой составляет 0,5—32 мкг/мл через 1 ч после внутривенного введения человеку 500 мг. При приеме внутрь основная часть препарата выделяется с испражнениями.

Дигидрострептомицин. Показатели циркуляции в организме дигидрострептомицина почти тождественны показателям циркуляции стрептомицина.

Максимальные концентрации дигидрострептомицина в крови у людей определяются через 30 мин — 1 ч. Через 30 мин, 1; 1½; 2; 2½ и 3 ч после внутримышечного введения дигидрострептомицина в дозе 10 мг/кг концентрация в крови составляет 12,12; 10,66; 6,77; 6,14; 5,43 и 4,67 мкг/мл; концентрация антибиотика в костном мозге в те же сроки равна 4,47; 4,01; 3,24; 2,91; 2,6 и 2,21 мкг/мл [Kondo S., 1972]. Антибиотик проникает в плевральную жидкость, где создаются такие же или более высокие концентрации, чем в крови; обнаруживается он и в плаценте.

Дигидрострептомицина аскорбинат — соль дигидрострептомицина с аскорбиновой кислотой создает более высокие концентрации в крови по сравнению с сульфатом дигидрострептомицина. Антибиотик несколько медленнее выводится из организма по сравнению с сульфатом дигидрострептомицина.

Дигидрострептомицина пантотенат (пантомицин) — пантоте-

новокислая соль дигидрострептомицина, по характеру всасывания и распределения в органах животных не отличается от сульфата дигидрострептомицина.

Неомицин плохо всасывается при введении внутрь. После внутривенного введения препарата собакам в дозе 25 мг/кг в крови на протяжении 3 ч содержалось 133,5—30,5 мкг/мл; абсолютный объем распределения составлял 3956 мл, относительный объем распределения — 25,7% от массы тела, $T_{50\%}$ — 101,5 мин, плазматический клиренс — 26,1 мл/мин [Гольдберг Л. Е., 1967]. После постоянной внутривенной инфузии антибиотика со скоростью 205—210 мкг/мин на 1 кг массы тела концентрация в артериальной крови у собак колебалась от 5,8 до 50,6 мкг/мл в зависимости от дозы [Stone W. J. et al., 1974].

После внутримышечного введения неомицина в дозе 500—1000 мг концентрация его в крови у людей на протяжении 8 ч колебалась от 1,85—6,3 до 0,25—0,35 мкг/мл. $T_{50\%}$ неомицина в крови составляет около 2 ч. Неомицин обычно не обнаруживается в крови после приема его внутрь в дозе 1 г. После приема 2 г концентрация в крови через 1, 2 и 4 ч составляла 0,67; 0,95 и 0,85 мкг/мл, а после приема с пищей — 0,21; 0,34 и 0,64 мкг/мл; при введении неомицина *per rectum* концентрация в крови в те же сроки составляла 0,75; 0,75 и 0,31 мкг/мл [Breen K. J. et al., 1972]. Неомицин не связывается белками крови человека.

После введения внутрь у кроликов с мочой в течение 24 ч выделилось 4% неомицина. За 3 ч после внутривенного введения у собак экскретируется 64% антибиотика. Почечный клиренс препарата равен 18,3 мл/мин [Гольдберг Л. Е., 1967], а по данным W. J. Stone с соавт. (1974) — 20,5—71,4 мл/мин (в среднем 39,6 мл/мин). Выделяется неомицин путем клубочковой фильтрации, частично подвергается реабсорбции в канальцах.

У людей с мочой выводится около 40% парентерально введенного антибиотика. После приема внутрь с мочой выделяется до 3% препарата.

Основная масса неомицина, принятого внутрь, выделяется с фекалиями. При парентеральном введении кроликам внепочечный клиренс антибиотика составлял 7,7 мл/мин [Гольдберг Л. Е., 1967]. Небольшая часть антибиотика выводится с желчью (у кроликов — 0,05—0,2%). После внутривенного введения в дозе 500 мг концентрация антибиотика в желчи у людей колеблется от 0,6 до 4,8 мкг/мл.

Мономицин (паромомицин) плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, в связи с чем применяется парентерально.

При подкожном введении крысам в дозе 10 000 ЕД/кг антибиотик содержался в тканях в течение более длительного времени (10—12 ч), чем в крови (4—8 ч); при нанесении мономицино-

вой мази на кожу через 12 ч в крови содержалось 2 ЕД/мл препарата, в почках 2,4, в печени — 1, в легких — 3,6 ЕД/г; высокие концентрации обнаружены в коже, особенно вблизи места нанесения мази [Неуймин Н. И., Барков В. Н., 1970]. При внутривенном введении мономицина собакам в дозе 25 мг/кг концентрации в крови на протяжении 3 ч снижались экспоненциально со 137 до 19,1 мкг/мл, концентрация в крови в «нулевое время» составляла 112 ЕД/мл, относительный объем распределения — 20,9%, $T_{50\%}$ — 68,5 мин, плазматический клиренс — 50,3 мл/мин на 1 м² [Гольдберг Л. Е., 1967].

При приеме мономицина внутрь в крови у больных определяли низкие концентрации антибиотика или вообще не обнаруживали. После внутримышечного введения концентрации в крови через 15 мин составляют 0,8—24 ЕД/мл и достигают максимума через 1—2 ч (1,2—56 ЕД/мл), а через 4 ч антибиотик в крови не обнаруживается. При повторном введении кумуляции в крови не происходит. Антибиотик обнаруживается в мокроте в концентрациях 3—6 мкг/мл. Препарат не связывается белками крови.

Мономицин в больших количествах выводится с мочой после парентерального введения: у кроликов — около 60%, у собак — 82%. Антибиотик выделяется путем клубочковой фильтрации, частично (15%) реабсорбируется в канальцах.

У человека после приема внутрь выводится с мочой 3—15%, после парентерального применения — 30—60% препарата. Часть антибиотика выводится из организма внепочечным путем. Внепочечный клиренс у кроликов и собак составлял 5—7 мл/мин на 1 м² [Гольдберг Л. Е., 1967].

Одним из путей внепочечного очищения является выведение с желчью.

Канамицин хорошо всасывается при парентеральном введении. У собак после внутриартериального введения канамицина в дозе 5 мг/кг концентрация в крови в течение 5 ч составляла 13,2—1,2 мкг/мл, после внутривенного введения — 7,6—1,7 мкг/мл [Канорский И. Д. и др., 1974]. После внутривенного введения в дозе 15 мг/кг концентрация в крови у собак на протяжении 3—4 ч снижается с 94 до 3 мкг/мл, а после введения в дозе 25 мг/кг — с 117 до 14,8 мкг/мл; абсолютный объем распределения равен 39,27 мл, относительный объем распределения — 21,6% от массы тела, $T_{50\%}$ — 61,3 мин, плазматический клиренс — 44,6 мл/мин [Гольдберг Л. Е., 1967]. Низкие концентрации канамицина в крови экспериментальных животных отмечены при введении препарата внутрь. При ингаляционном введении в легких морских свинок создаются более высокие и длительно сохраняющиеся концентрации канамицина, чем при внутримышечном введении [Козулицина Т. И. и др., 1975].

После внутривенного введения препарата в течение 4 ч (в 1-й час — 3,33 мг/кг, в дальнейшем — 1 мг/кг в час) постоянный

уровень антибиотика составлял 12 мкг/мл, $T_{50}\%$ —2,1 ч, общий клиренс—100 мл/мин на 1,73 м², кажущийся объем распределения—27% от массы тела; после внутримышечной инъекции в дозе 7,5 мг/кг максимальное количество в крови определяли через 45 мин—2 ч (19 мкг/мл), $T_{50}\%$ составляло 2 ч [Kirby W. M. M. et al., 1976].

При клинических исследованиях было установлено, что препарат хорошо всасывается в кровь после парентерального введения, определяясь в крови больных в течение 24 ч в концентрациях 20—0,5 мкг/мл.

При повторном введении существенных изменений в содержании антибиотика в крови не наблюдали. По данным К. Wirth (1977), объем распределения канамицина равен 21 л, $T_{50}\%$ —123 мин, общий клиренс—99,5 мл/мин. При введении канамицина в виде аэрозоля он обнаруживается в мокроте и в промывной жидкости гайморовой полости. Антибиотик был обнаружен в экссудате, полученном из брюшной полости у больных с перитонитом, проникает в синовиальную и плевральную жидкости, при менингите проходит через гематоэнцефалический барьер, обнаруживается в костном мозге (5,5—1,97 мкг/мл) при содержании в крови 12,66—6,68 мкг/мл [Kondo S., 1972]. Через 1—1½, 2—2½ и 3—3½ ч после внутримышечного введения в дозе 1 г канамицин определялся в легочной ткани у оперированных больных в концентрации 7; 11,6 и 11,1 мкг/г, а в сыворотке крови—26; 29,7 и 35 мкг/мл [Фараго Э. и др., 1974]. После внутримышечного введения 500 мг канамицин обнаруживался в лимфе больных перитонитом в течение 8 ч в концентрациях 12,7—6,1 мкг/мл при содержании в крови 12,9—6,3 мкг/мл [Панченков Р. Т. и др., 1980]. Изучение проницаемости плаценты для канамицина в средние сроки беременности показало, что антибиотик в крови пупочного канатика содержался в количестве, в 1½—8 раз ниже, чем в крови матери. Через 1—6 ч канамицин постоянно определялся в легких (0,98—2,6 мкг/г), печени (0,2—2,6 мкг/г), почках (2—6,1 мкг/г), с меньшим постоянством—в сердце (0,6—1,08 мкг/г) и ни разу не был обнаружен в ткани мозга плода. После многократных инъекций по 1 и 2 раза в сутки содержание его в органах было таким же, что и после однократного введения, за исключением почек, где отмечена некоторая кумуляция. Препарат обнаруживается в течение 1—12 ч в молоке матери в концентрации 0,14—0,35 мкг/мл [Takase Z., 1968]. Канамицин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта: после приема 0,5 г препарата концентрация его в крови не превышает 0,5 мкг/мл. Антибиотик не связывается белками крови человека.

Выводится канамицин в больших количествах с мочой. У экспериментальных животных (крысы, кролики, собаки) с мочой за 24 ч после внутримышечного введения экскретировалось 60—95% препарата.

Почечный клиренс канамицина равен 10,5 мл/мин у кроликов и 35,1 мл/мин у собак [Гольдберг Л. Е., 1967]. После введения канамицина внутрь у экспериментальных животных с мочой экскретируется 2—3% антибиотика.

У людей за 24 ч с мочой выводится 56—94% препарата после внутримышечного введения [Kirby W. M. M. et al., 1976; Wirth K., 1977], 99% после внутривенного введения [Kirby W. M. M. et al., 1976]. Почечный клиренс канамицина равен 75—84 мл/мин [Wirth K., 1977; Kirby W. M. M. et al., 1976]. Препарат выводится почками путем клубочковой фильтрации, частично реабсорбируется в канальцах почек [Kirby W. M. M. et al., 1976]. После ингаляций с мочой выводится 2—5%.

При приеме внутрь основная масса препарата выводится через кишечник. После внутривенного введения внепочечный клиренс у кроликов составляет 2,7 мл/мин [Косолапова А. В., 1967], а у собак — 9,5 мл/мин [Гольдберг Л. Е., 1967]. Часть антибиотика выводится с желчью. У людей после внутримышечного введения 1 г препарата концентрация его в желчи на протяжении 2 ч колебалась от 5 до 0,28 мкг/мл.

Гентамицин хорошо всасывается после парентерального введения. При однократном внутримышечном введении собакам в дозе 1, 2 или 10 мг/кг наиболее высокие концентрации антибиотика обнаруживали в почках, печени, селезенке, предстательной железе и лимфатических узлах [Wahlig H. et al., 1974]. При внутривенном введении гентамицина кроликам $T_{50\%}$ в крови равнялось 42,8 мин, $Cl_{пл.}$ — 84,7 мкг/мл/1,73 м², V_p — 584 мл [Филиппосьянц С. Т. и др., 1980].

При клиническом изучении было установлено, что препарат хорошо всасывается при внутримышечном введении (табл. 36).

Таблица 36. Уровень концентрации гентамицина в сыворотке крови человека¹

Путь введения	Доза, мг/кг	Концентрация (мкг/мл) через				
		1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч
Внутримышечно	40	3,7	2,3	0,92	0,3	0,2—0,1
»	80	6,6	4,5	2,1	1	0,6
Внутривенно	80	7,4	4,4	2,1	1,1	0,6
	1	1,1	1,27	0,62	0,25	0,12
Внутривенное введение в течение 1 ч						

¹ Данные Р. Naumann, W. Auwärter (1968), Z. Modr, K. Dvoracek (1970), H. Lode (1975).

По данным J. A. Jahre с соавт. (1978), $T_{50\%}$ гентамицина после внутримышечного введения равнялось 118 мин. При внутривенном введении $T_{50\%}$ составляло 2,13 ч, $Cl_{пл.}$ 84,6 мл/мин, V_p 0,14 л/кг, $K_{эл.}$ 0,596 мин⁻¹ [Walker J. M. et al., 1979].

При повторном введении антибиотика кумуляции в крови не наблюдали [Говорович Е. А. и др., 1972; Rodriguez V. et al., 1970]. После однократного внутривенного введения содержание гентамицина в лимфе было примерно таким же, что и в сыроворотке крови; препарат обнаружен в спинномозговой жидкости в концентрации 1,1 мкг/мл у 1 из 4 больных без явлений менингита [Rodriguez V. et al., 1970]. После внутримышечного введения 40 мг препарат обнаружен в мышечной ткани (1,5 мкг/г), в ткани молочной железы (1,45—0,8 мкг/г), фиброматозно измененной ткани молочной железы (2,3—0,23 мкг/г) у хирургических больных; у больных с ожогами он содержался в гнойном отделяемом в концентрации 2,3—0,66 мкг/мл, в грануляциях — 0,7 мкг/г [Говорович Е. А. и др., 1972]. Антибиотик проникает в очаг инфекции при остеомиелите, обнаруживается в плевральной, асцитической и синовиальной жидкостях, проходит через плацентарный барьер.

После парентерального введения гентамицин в больших количествах экскретируется с мочой. У животных показатель выведения за сутки составляет 37—100%. Почечный клиренс гентамицина у кроликов равен 5,9 мл/мин [Филиппосьянц С. Т. и др., 1980]. У человека после парентерального введения с мочой экскретируется 59—100% препарата [Modr Z., Dvoracek K., 1970; Lode H. et al., 1975; Riff L. J., Mereschi G., 1977; Wirth K., 1977; Lahre J. et al., 1978; Walker J. M. et al., 1979]. В интервалы 0—6, 6—12 и 12—24 ч после внутривенного введения концентрация препарата в моче составляла 250—79,5; 26,4—3,5 и 5—0,6 мкг/мл [Lode H. et al., 1975]. Незначительные количества гентамицина выводятся с мочой (0,1—2%) после приема препарата внутрь. При местном использовании гентамицина у больных с ожогами за сутки с мочой экскретируется до 30% препарата. Выводится гентамицин с помощью клубочковой фильтрации; частично реабсорбируется в канальцах.

Почечный клиренс гентамицина составляет 47—68 мл/мин [Modr Z., Dvoracek K., 1970; Lode H. et al., 1975] и равен клиренсу креатинина. По данным K. Wirth (1977), этот показатель равен 58—110 мл/мин, а по данным J. Walker с соавт. (1979) — 72,6 мл/мин. Пробеницид не влияет на содержание гентамицина в крови. Антибиотик в небольших количествах выводится с желчью. Внепочечный клиренс препарата у кроликов равен 3,6 мл/мин [Филиппосьянц С. Т. и др., 1980].

Тобрамицин хорошо всасывается при парентеральном применении. После внутримышечного введения в дозе 20 мг/кг концентрация препарата в крови крыс в течение 6 ч составляла 62—0,15 мкг/мл, в сердце — 2,8—0,1, почках — 37,5—17,4, легких — 23,3—3,8 и селезенке — 10,6—1,2 мкг/г; в печени тобрамицин определяли в виде следов [Ishiyama S. et al., 1975].

При внутримышечном введении антибиотика в дозе 10 мг/кг крысам и собакам тобрамицин обнаруживали в крови через

30 мин в концентрациях 15 и 28 мкг/мл; при внутривенном введении собакам в той же дозе концентрация в крови через 15 мин равнялась 50 мкг/мл [de Rosa F. et al., 1974]. После однократного подкожного введения в дозах 11 и 33 мг/кг максимальные концентрации в сыворотке крови кроликов устанавливались через 1 ч и составляли 54 и 116 мкг/мл; антибиотик обнаруживался в крови на протяжении 30 и 72 ч соответственно. В наибольших количествах тобрамицин содержался в почках животных (21,3—0,6 мкг/г), в меньших количествах — в легких (3,6—0,2 мкг/г) и селезенке (4,5—0,1 мкг/г). В сердце и печени тобрамицин определялся в незначительных количествах, а в ткани мозга практически не обнаруживался. После внутривенного введения антибиотика C_0 равно 49,7 ЕД/мл, $T_{50\%}$ — 37,7 мин, $C_{1\text{п.л.}}$ — 10 мл/мин, V_p — 533 мл [Филиппосьянц С. Т. и др., 1980].

Концентрация тобрамицина в крови у больных после однократного внутримышечного и внутривенного введения представлена в табл. 37. После внутримышечного введения 50, 100 и

Таблица 37. Уровень концентрации тобрамицина в сыворотке крови человека¹

Путь	Доза	Концентрация (мкг/мл) через					
		30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч
Внутримышечно Внутривенно	50 мг	2,58	2,11	1,67	0,66	0,33	0,2
	1 мг/кг	3,05	2,4	1,11	0,72	0,42	0,2

¹ Данные А. Geddes и др. (1974), Н. Lode и др. (1975).

200 мг антибиотика концентрация его в крови в течение 6 ч составляла 4,5—0,4; 8,3—0,9 и 15,2—3,1 мкг/мл [Ishiyama S. et al., 1975]; $K_{вс}$ равнялась 4,56 ч⁻¹, $K_{эл.}$ — 0,38 ч⁻¹, $T_{50\%}$ — 1,8 ч [Geddes A. M. et al., 1974]. По данным V. K. Simon с соавт. (1973), после внутримышечного введения тобрамицина в дозе 40 и 80 мг максимальная концентрация в крови определялась через 30 мин (2,4 и 3,7 мкг/мл), через 6 ч в крови содержалось 0,26 и 0,56 мкг/мл, а через 8 и 12 ч — 0,1 мкг/мл; $T_{50\%}$ равнялось 1,63 и 2,14 ч. При медленном внутривенном введении антибиотика в течение 4 ч со скоростью 6,6 мг/ч через 2½—3 ч в крови содержалось 0,94 мкг/мл; общий клиренс препарата составлял 115,7 мл/мин. Тобрамицин определяется в перитонеальной (0,4—10,8 мкг/мл), плевральной (0,1—4,5 мкг/мл) и трахеальной (1,6—4,5 мкг/мл) жидкостях при содержании в крови 2,5—11,5; 0,7—6,3 и 0,7—3,2 мкг/мл [Hall W. H. et al., 1977].

После внутримышечного введения в дозе 2 мг/кг $T_{50\%}$ тобрамицина в крови беременных составляет 1,54 ч, в крови плода — 5,2 ч, средняя концентрация в плаценте — 1,4 мг/г, концентра-

ция в почках плода колебалась от 0,8 до 7,2 мкг/г, в амниотической жидкости — 0,1—0,6 мкг/мл [Bernard V. et al., 1977].

С мочой у собак экскретировалось 40% после внутримышечного и 50% после внутривенного введения препарата, у крыс после внутримышечной инъекции выводилось около 40% [De Rosa F. et al., 1974]. У кроликов после подкожного введения экскретировалось 80% антибиотика, а почечный клиренс равен 6,1 мл/мин; выводится из организма кроликов путем клубочковой фильтрации, подвергаясь частичной реабсорбции в канальцах [Филиппосьянц С. Т. и др., 1980]. У людей тобрамицин выводится с мочой в количестве 58—74% [Simon V. K. et al., 1978; Ishiyama S. et al., 1975; Lode H. et al., 1975]. Более низкие показатели (3—37%) почечной экскреции тобрамицина приводят А. М. Geddes с соавт. (1974). Максимальную концентрацию препарата определяли в течение первых 9 ч в моче (60—115 мкг/мл) после внутримышечного введения 40 мг и после введения 80 мг (90—500 мкг/мл); в первом случае антибиотик в моче не определялся через 10—12 ч, во втором случае в этот период в моче содержалось 8—28 мкг/мл. Соотношение плазматического и почечного клиренса тобрамицина равно 1,46. Отсутствие изменения величины почечного клиренса антибиотика при введении пробеницида свидетельствует о том, что тобрамицин выделяется преимущественно путем клубочковой фильтрации. Внепочечный клиренс тобрамицина равен 24% [Simon V. K. et al., 1978]. Метаболизма тобрамицина не установлено [Ishiyama S. et al., 1975]. В опытах на кроликах показано, что в течение 30 ч концентрации тобрамицина в желчи колебались от 1,2 до 0,01 мкг/мл, а общая экскреция с желчью составляла 4,2%. Внепочечный клиренс тобрамицина равен 4,1 мл/мин [Филиппосьянц С. Т. и др., 1980].

Амикацин хорошо всасывается в кровь после парентерального введения. Максимальную концентрацию антибиотика в крови (7,5 мг/мл) после внутримышечного или подкожного введения наблюдали через 30 мин. Препарат в течение 8 ч определяли в концентрациях 21,6—3 и 16,6—3,4; близкие концентрации отмечены после внутривенного введения (табл. 38).

Таблица 38. Уровень концентрации амикацина в сыворотке крови человека¹

Путь введения	Доза, мг/кг	Концентрация (мкг/мл) через					
		1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч
Внутривенно	3	11,6	9,1	6,7	4,5	2,8	0,8
То же	7,5	18,4	11,9	7,9	5,5	2,7	1,3
Внутримышечно	7,5	21,6	17,1	13,1	10,5	5,8	3
Подкожно	7,5	16,6	14,8	12,2	9,6	6,2	3,4

¹ Данные В. Leng с соавт. (1979), Н. Lode с соавт. (1976).

После внутривенного, внутримышечного и подкожного введения $T_{50\%}$ равнялось соответственно 2,26; 2,38 и 2,86 ч, $Cl_{пл.}$ — 48,8, 78,57 и 87,52 мл/мин, $S_{кр.}$ — 67,3; 99,02 и 90,58 мкг/мл в 1 ч [Leng B. et al., 1979]. После внутривенной инфузии (в 1-й час 3,33 мг/кг, в дальнейшем — 1 мг/кг в 1 ч) постоянный уровень в крови равнялся 12 мкг/мл, $T_{50\%}$ — 2,2 ч, $Cl_{пл.}$ — 100 мл/мин на 1,73 м²; после внутримышечной инъекции в дозе 7,5 мг/кг максимальные концентрации в крови составляли 19,9 мкг/мл и определялись через 45 мин — 2 ч, $T_{50\%}$ равно 2 ч [Kirby W. M. M. et al., 1976]. По данным Н. Lode с соавт. (1976) после внутривенного введения в дозе 7,5 мг/кг концентрация амикацина в крови у здоровых испытуемых в течение 8 ч колебалась от 25,5 до 1,3 мкг/мл, $T_{50\%}$ равнялось 114,2 мин, $S_{кр.}$ — 140,4 мкг/мл в 1 ч, $Cl_{пл.}$ — 129,7 мл на 1,73 м²; после внутримышечного введения в дозе 5 мг/кг концентрация в крови на протяжении 8 ч колебалась от 21,4 до 2,4 мкг/мл [Lode H. et al., 1976]. После внутримышечного введения в дозе 7,5 мг/кг $T_{50\%}$ антибиотика в крови беременных составляло 2,07 ч, в крови плода — 5,15 ч, максимальная концентрация в крови плода — 3,7 мкг/мл, содержание в почках плода — 3,6—22,4 мкг/г, легких — 1,12—8 мкг/г, плаценте — 2,4—29 мкг/г, амниотической жидкости — 0,4—2,4 мкг/мл [Bernard B. et al., 1977]. Амикацин в больших количествах экскретируется почками — 65—94% путем клубочковой фильтрации. Почечный клиренс равен 79—84 мл/мин [Kirby W. M. M. et al., 1976; Lode H. et al., 1976; Wirth K., 1977; Walker J. M. et al., 1979].

Сисомин применяется парентерально. После внутривенного введения в дозе 0,43 мг/кг концентрация антибиотика в сыворотке крови здоровых испытуемых составляла на протяжении 1½ ч 3,67—1,1 мкг/мл, при введении в дозе 0,85 мг/кг — 6,95—2,3 мкг/мл, в дозе 1,23 мг/кг — 9,33—3,13 мкг/мл, в дозе 2,2 мг/кг — 14,5—9,1 мкг/мл; при применении в виде ингаляций (0,4—1,1 мг/кг) антибиотик в крови не определялся, а при использовании более высоких доз (1,5—2,3 мг/кг) содержался в концентрации 0,2—0,4 мкг/мл [Hellström P. E. et al., 1976]. После внутримышечного введения в дозе 1 мг/кг концентрация сисомицина в сыворотке крови испытуемых колебалась от 3,08 до

Таблица 39. Уровень концентрации сисомицина в сыворотке крови человека¹

Путь введения	Доза, мг/кг	Концентрация (мкг/мл) через				
		30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч
Внутримышечно	1	2,58	3,08	2,4	0,95	0,61
	1	7,12	3,1	1,6	1,02	0,54

¹ Данные В. R. Meyers с соавт. (1976).

0,61 мкг/мл, а после внутривенного введения в той же дозе — от 7,12 до 0,54 мкг/мл (табл. 39). $T_{50\%}$ равнялось соответственно 2,63 и 2,55 ч, V_p 25 и 24 л/100 кг, $S_{кр.}$ — 15,11 и 15,21 мкг/мл в 1 ч, $Cl_{пл.}$ — 72 и 72 мл/мин [Meuvers B. R. et al., 1976]. После внутримышечного введения в дозе 1 мг/кг средние концентрации (0,1—1 мкг/г) определялись в поджелудочной железе, селезенке, печени, мышце, лимфатических узлах, брыжейке, спинномозговой жидкости, костях, сальнике, стенке желудка; концентрации 1—2 мкг/г — в коже, ткани опухоли, щитовидной железе, жировой ткани, легких, перикардальной жидкости, стенке сосудов, корковом слое почек, стенке кишечника, плевре, брюшине, половых органах, нервах; концентрации выше 2 мкг/г — в фасциях, плевральной, перитонеальной, синовиальной и асцитической жидкостях, в сыворотке крови [Igmer W. et al., 1976]. Почечная экскреция сисомицина составляет 76—87% [Lode H. et al., 1975; Wirth K., 1977]; более низкие цифры приводит B. R. Meuvers с соавт. (1976) — 33—39%. Почечный клиренс антибиотика равен 66—67 мл/мин. В интервалы 0—3, 3—6, 6—12 и 12—24 ч после внутривенного введения 1 мг/кг концентрация в моче у людей составляет в среднем 65,7; 43,3; 18,8 и 13,3 мкг/мл [Roth S. et al., 1976].

Нетилмицин применяется парентерально. После внутривенной инфузии в течение 1 ч в дозе 2 мг/кг концентрация в крови в течение 12 ч колебалась от 10,8 до 0,5 мкг/мл, $T_{50\%}$ составило 2,7 ч, $Cl_{пл.}$ — 68 мл/мин [Luft F. C. et al., 1978]. После внутривенного введения в дозе 1 мг/кг концентрация в крови в течение 4 ч составляла 4,8—0,4 мкг/мл, $T_{50\%}$ — 103,4 мин, $Cl_{пл.}$ — 140 мл/мин [Riff L. J., Mereschi G., 1977]. При внутримышечном

Таблица 40. Фармакокинетические параметры некоторых аминогликозидных антибиотиков

Антибиотик	$T_{50\%}$, мин	Общий клиренс, мл/мин	Объем распределения, л (% от массы тела)	Почечный клиренс, мл/мин	Выведение с мочой, %	Связывание белками крови, %
Стрептомицин	140	88 ¹	26	70 ¹	80—98	35
Канамицин	120—126	99,5—100 ¹	21(27)	75—84	40—94	0
Гентамицин	96—129	31—124	14—22(14—70)	47—119	59—100	25—30
Тобрамицин	121—180	115,7—43,5 ¹	12—17(22)	87,9—57,7 ¹	58—74	0
Амикацин	114—172	49—105	18(30)	79—110	65—94	4—11
Сисомицин	159—209	43—72	14(20)	66—67	33—87	
Нетилмицин	103—162	68—140	15	80 ¹ —87 ¹	45—90	

¹ В миллилитрах на 1,73 м².

введении в дозе 2 и 3 мг/кг максимальные концентрации нетилмицина в крови людей (5,46 и 8,83 мкг/мл) определялись через 30 мин и 1 ч; биодоступность антибиотика равна 83—92%. После внутривенной инфузии нетилмицина в течение 4 ч (в 1-й час — 2 мг/кг, в дальнейшем — 0,5 мг/кг в 1 час) средний 4-часовой уровень в крови составляет 5,72 мкг/мл, $T_{50\%}$ — 111 мин, $Cl_{пл.}$ — 89,9 мл/мин на 1,73 м² [Jahre J. A. et al., 1978]. Экскреция нетилмицина с мочой составляет 45—90%. Почечный клиренс равен 80—87 мл/мин на 1,73 м² [Riff L. J., Mereschi G., 1977; Jahre J. A. et al., 1978].

Сводные данные по фармакокинетике некоторых аминогликозидных антибиотиков представлены в табл. 40.

Полимиксины

Полимиксин Б плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, а также при местном применении на конъюнктиву, слизистые оболочки дыхательных путей, на ожоговые и другие раны; хорошо всасывается из серозных полостей. После внутривенного введения меченого тритием полимиксина Б в дозе 10 мг/кг в тушках целых мышей через 30 мин определялось 75% радиоактивности, через 168 ч — 23%. Через 30 мин, 4 и 31 ч после введения антибиотика в крови содержалось 6,1; 2,4 и 1,1 мкг/мл, в печени — 13,9; 21,2 и 17,6 мкг/г, легких — 7,8; 2,9 и 1,9 мкг/г, сердце — 3,7; 1,3 и 1,3 мкг/г, почках — 55,3; 118,1 и 80,9 мкг/г. Через 168 ч препарат обнаруживали в печени, легких и почках в концентрациях 12,8; 1,3 и 53,7 мкг/г соответственно [Jacobson M. et al., 1972]. В течение 6 ч после внутривенного введения в дозе 4,5 мг/кг концентрация антибиотика в крови кроликов составила 19,2—0,42 мкг/мл; через 1 и 5 ч после внутримышечного введения в той же дозе — 3,3 и 1,2 мкг/мл. В крови собак после внутримышечного введения в дозе 1,1 мг/кг концентрация на протяжении 5 ч колебалась от 1,9 до 0,98 мкг/мл, а после введения в дозе 2,2 мг/кг — от 2,6 до 1,4 мкг/мл [Васильев В. К., Королева В. Г., 1976].

После внутримышечного введения антибиотика в дозе 0,8 мг/кг концентрация его в крови людей через 1, 2 и 4 ч составляла 8,6; 5,1 и 3,8 мкг/мл, после введения в виде аэрозоля в той же дозе — 12; 12 и 10 мкг/мл (через 1, 1½ и 2 ч), а после введения внутрь в дозе 2 мг/кг препарат в крови не обнаруживают, $T_{50\%}$ антибиотика в крови равно 6 ч. Полимиксин Б проникает в серозные полости, плохо проникает в спинномозговую жидкость и в ткани глаза [Hoerich P. D., 1970].

Около 60% полимиксина Б выводится с мочой: концентрация его в моче составляет 20—100 мкг/мл. Препарат находят в моче через 2—3 дня после окончания его введения [Hoerich P. D., 1970]. В моче у детей через 1, 2 и 4 часа после внут-

римышечного введения в дозе 0,8 мг/кг содержалось 19,5; 28,2 и 0,2 мкг/мл антибиотика.

Полимиксин Е (белкомицин, колистин) плохо всасывается после введения внутрь и достаточно хорошо — после парентерального введения. Через 30 мин — 6 ч после внутримышечного введения кроликам в дозе 250 000 ЕД в крови содержится 0,5—0,02 мкг/мл препарата, в корковом слое почек — 0,03—0,1 мкг/г, в мозговом слое — 2,8—0,03 мкг/г, в печени — 0,2 мкг/г и спинномозговой жидкости — 0,04—0,01 мкг/мл [Gudowski et al., 1970]. После внутримышечного введения кроликам в дозе 12 мг/кг концентрация антибиотика в крови на протяжении 48 ч колебалась от 2,22 до 0,87 мкг/мл; в течение 6 ч после внутримышечного введения препарата собакам в дозе 0,55 мг/кг концентрация в крови составляла 0,27—0,13 мкг/мл, а после введения в дозе 1,15 мг/кг — 6,6—2,5 мкг/мл [Schwartz B. S. et al., 1960].

Клинические исследования показали, что полимиксин Е плохо всасывается при приеме внутрь и хорошо при парентеральном введении.

$T_{50\%}$ антибиотика в крови равно 4—5 ч. При повторном введении кумуляции в крови не происходит. Антибиотик плохо проникает в спинномозговую, плевральную и синовиальную жидкости. Препарат проходит через плацентарный барьер.

Полимиксин Е выводится с мочой в количестве 36—62% [Wright W. W., Welch H., 1960; Roger W. P., Gavin J. J., 1961]; выделяется путем клубочковой фильтрации. Некоторое увеличение концентрации полимиксина Е в крови после введения пробеницида свидетельствует об участии канальцевого аппарата в экскреции антибиотика [Roger W. P., Gavin I. I., 1961].

Полимиксин М плохо всасывается после приема внутрь и хорошо после парентерального введения. В течение 3 ч после внутривенного введения полимиксина М кроликам в дозе 10 000 ЕД/кг концентрация его в крови колеблется от 42,7 до 3,9 ЕД/мл; скорость снижения концентрации в крови составляет 0,75% мин, $T_{50\%}$ — 101,6 мин, относительный объем распределения — 38,4% от массы тела, плазматический клиренс — 8,8 мл/мин. Полимиксин М в небольших количествах выводится с мочой: за 2 ч после внутривенного введения у кроликов выделяется 2,12%, через 3 ч антибиотик в моче не обнаруживается. Почечный клиренс равен 0,4 мл/мин, что составляет 4,5% от плазматического клиренса. Отношение клиренса полимиксина М к клиренсу инулина равно 0,051, т. е. 5,1% биологически активного антибиотика выделяется путем фильтрации через клетки. Внепочечный клиренс полимиксина М (8,4 мл/мин) составляет 95,4% от плазматического клиренса [Филиппосьянц С. Т., 1967].

Клинические исследования также показали, что полимиксин М не всасывается при приеме внутрь.

Рифамицины

Рифамицин SV (рифоцин) хорошо всасывается в кровь после парентерального введения. После внутримышечного введения в дозе 20 мг/кг концентрация его в сыворотке крови крыс составляет (в течение 5 ч) 15,9—0,2 мкг/мл, в печени, почках, легких и селезенке — 17,6—1,6; 3,3—0,17, 3,4—0,26 и 12—0 мкг/г; после внутривенного введения (в течение 2 ч) — соответственно 28,3—0,5 мкг/мл, 30,3—5,8; 4,3—0,2; 5,9—0,4 и 1,6—0,26 мкг/г; после введения внутрь в дозе 100 мг/кг (в течение 5 ч) — соответственно 1,7—1,3 мкг/мл, 17,1—9,5; 1,3—0,7; 1,2—1 и 1—0,7 мкг/г. При внутримышечном введении в дозе 5 и 20 мг/кг рифамицин определяется в сыворотке крови кроликов в течение 4 ч в концентрациях 3,1—0,17 и 4,9—0,44 мкг/мл соответственно, а после внутривенного введения в дозе 20 мг/кг — 74—0,13 мкг/мл; T_{50} антибиотика равно 27 мин, плазматический клиренс — 521 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1978]. По данным В. А. Шорина и И. А. Кунрат (1974), при однократном подкожном введении в дозах 5, 10 и 20 мг/кг препарат определялся в крови у кроликов в концентрациях 0,67—0,16 (в течение 3 ч), 1,76—0,21 (в течение 5 ч) и 2,6—0,35 мкг/мл (в течение 5 ч).

Клиническое изучение рифамицина показало, что антибиотик плохо всасывается в кровь после приема внутрь: концентрация его в крови была ниже 0,1 мкг/мл. Высокая концентрация создается после парентерального введения антибиотика (табл. 41).

Таблица 41. Уровень концентрации рифамицина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация, мкг/мл	Время определения, ч
Внутримышечно	0,15	4,2—1,76	8
	0,25	6,5—0,2	12
Ингаляции	0,25	1,08—0,35	24
Ионофорез	0,25	0,7—0,1	3

¹ Данные W. Nestle (1969).

T_{50} составляет около 2 ч. При повторном введении рифамицина кумуляции в крови не наблюдали. При введении рифамицина в виде аэрозоля концентрация его в крови в течение 24 ч колебалась от 1,08 до 0,35 мкг/мл, в слюне — от 14,4 до 0,23 мкг/мл, ткани миндалин — от 5,8 до 0,4 мкг/г (в последнем случае — до 6 ч); при введении антибиотика с помощью ионофореза концентрация в крови в течение 3 ч составляла 0,1—0,7 мкг/мл, в слюне — 6,5—1,6 мкг/мл (24 ч), ткани миндалин — 4,6—0,8 мкг/г (12 ч). Препарат обнаруживается в асцитической и

плевральной жидкостях, плохо проникает через плаценту, не проходит через гематоэнцефалический барьер.

Рифамицин в небольших количествах выделяется с мочой. У кроликов после внутривенного введения в течение 4 ч выводится 6%; почечный клиренс равен 14 мл/мин на 1 м² [Яковлев В. П., 1978], а при подкожном введении — 1,79—2,06% за 24 ч [Шорин В. А., Кунрат И. А., 1974].

У больных за 24 ч после внутривенного введения антибиотика экскретируется с мочой от 4 до 7% [Говорович Е. А. и др., 1972].

Рифамицин выделяется из организма главным образом с желчью. Внепочечный клиренс рифамицина у кроликов превышает почечный клиренс в 36 раз [Яковлев В. П., 1978]. Показатели выведения антибиотиков с желчью у кроликов составляют 79,2—93% за 2 сут [Шорин В. А., Кунрат И. А., 1974].

Высокие концентрации рифамицина найдены в желчи у людей.

Рифампицин является полусинтетическим производным рифамицина SV, отличается хорошей всасываемостью. В отличие от своего предшественника стабилен в желудочно-кишечном тракте, характеризуется высокой скоростью поступления из него в кровь и органы.

После введения мышам внутрь в дозе 50 мг/кг концентрация препарата в крови на протяжении 8 ч составляет 9,1—2 мкг/мл, в легких 2,6—0,3 мкг/г (в течение 8 ч), почках и печени (в течение 24 ч) — 2—0,1 и 16,5—1 мкг/г соответственно [Гинзбург Т. С., Драбкина Р. О., 1972]. Спустя 4 ч после подкожного введения рифампицина в дозе 5 мкг/г концентрация его в сыворотке крови мышей равнялась 3 мкг/мл, через 6 ч — 0,9 мкг/мл, крыс — соответственно 4,8 и 2,5—3 мкг/мл, кроликов — 1,2—1,3 и 0,5—0,7 мкг/мл, морских свинок — менее 0,1 мкг/мл. Через 4 ч после подкожного введения в дозе 10 мкг/г препарат содержался в легких, печени, селезенке и почках мышей в концентрациях 3,9; 22; 1,3 и 2,6 мкг/г, у крыс — 4,3—5,5; 36,5—42,3; 1,1—1,5 и 4,8—6,3 мкг/г, морских свинок — 0,6—0,7; 6,4—7; 0,5 и 0,7—1 мкг/г, кроликов — 1,2—1,3; 39—41,2; 0,5—0,8 и 1,7—2 мкг/г [Yamaguchi W., 1971]. После введения в дозе 10, 25, 50 и 100 мг/кг антибиотик находился в крови крыс в течение 24 ч в концентрациях 2—0,1; 3,8—0,27; 7—1,9 и 82,5—54,2 мкг/мл [Королева В. Г., Фомина И. П., 1976]. После однократного введения внутрь в дозе 10 мг/кг рифампицин определялся в крови у кроликов на протяжении 48 ч в концентрации 1,38—0,001 мкг/мл, а после введения в дозе 20 мг/кг — в течение 72 ч в концентрации 3,4—0,001 мкг/мл; наиболее высокие концентрации препарата были в печени и в почках [Шорин В. А., Кунрат И. А., 1974]. Через 3, 6 и 8 ч после введения собакам в дозе 15 и 30 мг/кг концентрация антибиотика в крови равнялась

11,44; 8,58; 0 и 14,4; 10; 9,1 мкг/мл [Королева В. Г., Фомина И. П., 1976].

Рифампицин при приеме внутрь быстро всасывается в кровь и определяется в терапевтических концентрациях в течение 12—24 ч (табл. 42).

Таблица 42. Уровень концентрации рифампицина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) в течение 12 ч
Внутрь	0,3	3,94—0,42
»	0,6	22,48—2,97
»	0,9	22,67—5,94
Внутривенно	0,3	4,05—0,215
»	0,45	12,36—0,94
»	0,6	13,53—1,46

¹ Данные G. Acocella с соавт. (1971) и V. Nitti с соавт. (1977).

После приема рифампицина в количестве 300, 600 и 900 мг T_{50} % составляло соответственно 2,65; 3,35 и 5,08 ч [Acocella G. et al., 1971]. По данным Hamilton-Miller J. M. T., Brumfitt W. (1976), при однократном приеме 300 мг T_{50} % рифампицина в крови равно 2,3 ч, площадь, ограниченная кривой концентрации в крови, — 21,56 мкг/мл в 1 час. После внутривенного введения 300, 450 и 600 мг T_{50} % рифампицина в крови составляло 2,13; 2,44 и 2,85 ч, а площадь, ограниченная кривой концентрации в крови, — 17,642; 50,48 и 64,12 мкг/мл в час [Nitti V. et al., 1977].

При длительном введении рифампицин определяется в крови в более низких концентрациях, чем в первые дни лечения; отмечается также уменьшение T_{50} % [Acocella G. et al., 1971; Hamilton-Miller J. M. T., Brumfitt, 1976]. Прием пищи снижает концентрацию в крови принятого внутрь антибиотика.

Рифампицин определяется в слюне в концентрации 0,5 мкг/мл при содержании его в сыворотке крови 10 мкг/мл [Devine L. F. et al., 1970], а в мокроте — 0,4—3 мкг/мл при содержании в сыворотке 4,36—6,96 мкг/мл [Beuwkes H. et al., 1969]. Препарат обнаружен в бронхиальном секрете у больных: при суточной дозе 600 мг — до 5 мкг/мл, при дозе 900 мг — до 10 мкг/мл; антибиотик проникает в казеозные массы, расположенные на внутренней стенке каверны [Blasi A., 1971], в очаги казеоза и каверны в почках [Мочалова Т. П. и др., 1973]. Высокие концентрации рифампицина находили в различных органах (легкие, селезенка, печень и др.) у больных во время операции, в асцитической жидкости. Через 4 ч после приема 300 мг рифампицин обнаружен в секрете предстательной железы у больных простатитом в концентрации 2,9 мкг/мл, в эякуляте — 2,5 мкг/мл

при содержании в сыворотке крови 4 мкг/мл [Добровольская Л. И., Горпинченко И. И., 1980]. В легких, резецированных через 3 ч после приема 450 мг рифампицина, препарат содержался в количестве 4—7,3 мкг/мл при концентрациях в крови 2,5—5 мкг/мл [Yamaguchi W., 1971]. Антибиотик проникает через плацентарный барьер [Fajrowicz B., 1971].

Рифампицин в несколько больших количествах по сравнению с рифамицином выводится с мочой: у кроликов после введения внутрь — 7,1—9,2% в течение 5 ч [Шорин В. А., Курнат И. А., 1974]. У людей за сутки с мочой экскретируется от 13 до 18% принятой дозы [Acocella G. et al., 1971; Hamilton-Miller J. M. T., Grumfitt W., 1976]. Почечный клиренс антибиотика равен 21,6 мл/мин [Parsons P. L., 1976]. Прием пищи снижает выведение рифампицина с мочой. После внутривенного введения антибиотик экскретируется с мочой в количестве 11—18% [Nitti V. et al., 1977].

Основной путь выведения неизмененного рифампицина из организма — экскреция с желчью. Концентрация рифампицина в желчи морских свинок на протяжении суток после введения препарата в дозе 25 мг/кг колебалась от 5 до 60 мкг/мл [Гинзбург Т. С., Дабкина Р. О., 1972]. В течение 6 ч у крыс и кроликов после введения внутрь с желчью выводилось 37,6—39,7% [Шорин В. А., Курнат И. А., 1974]. У людей за 12 ч с желчью выводится 4,6% [Acocella G. et al., 1972], а за 24 ч — 35,3% [Füresz S. et al., 1967]. Концентрация препарата в желчи больных после приема 600 мг на протяжении 6 ч колебалась от 3 до 232 мкг/мл, составляя в среднем 78,4 мкг/мл при содержании в крови — 1,1—12 мкг/мл [Kiss I. J. et al., 1978].

Выведение рифампицина с экскрементами у кроликов после введения препарата внутрь продолжалось в течение более 9 сут [Шорин В. А., Курнат И. А., 1974].

После приема внутрь рифампицин дезацетируется в организме с образованием дезацетил-рифампицина, обладающего высокой противобактериальной активностью; содержание метаболита в моче повышается до 60—80%, а в желчи — до 95% пропорционально увеличению времени от момента приема препарата [Maggi N. et al., 1969].

По данным Р. А. Иоффе (1977), средняя экскреция с мочой у больных общего рифампицина составляет 21,7%, рифампицина — 11,1%, дезацетил-рифампицина — 10,7%. После приема препарата в течение 1 мес отмечалось снижение этих показателей до 12,6; 6,7 и 6,2% соответственно. Наряду с дезацетил-рифампицином в моче обнаружены также другие метаболиты. Как показали исследования Н. А. Субботиной с соавт. (1979), в печени, почках, желчи и моче мышей содержатся продукты биотрансформации рифампицина — 25-дезацетилрифампицин, N-окись рифампицина, 3-формилрифампицин SV, рифамицин SV; в поздние сроки (через 24—36 ч) обнаруживают дополни-

тельно некоторые неидентифицированные метаболиты рифампицина. В крови, легких и селезенке мышей продуктов метаболизма антибиотика не выявлено.

Макролиды

Эритромицина основание хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, еще лучше всасывается эритромицин-эстолат, эритромицин-пропионат, эритромицин-стеарат и др. Для внутривенного введения применяют хорошо растворимые соли этого антибиотика: эритромицина фосфат, эритромицина аскорбинат, эритромицина глюкогетонат и эритромицина лактобионат.

При введении эритромицина стеарата внутрь в дозе 200 мг/кг концентрация антибиотика в крови на протяжении 5 ч составляла 0,27—0 мкг/мл, в печени — 0,4—0 мкг/г, почках — 1—0,1 мкг/г, селезенке — 0,6—0,4 мкг/г, при введении эритромицина пальмитата — соответственно 1,5—0,2 мкг/мл; 0,64—0,3; 0,62—0,14; 2,3—0 мкг/г, эритромицина стеарата — 1,25—0,18; 0—0,1; 0,54—0,17; 0,63—0,48; эритромицина пальмитата — 0,85—0,21; 0,85—0,28; 1,25—0,4 и 2,27—0,65 [Вейс Р. А., Сторожев И. А., 1962]. Сравнительное изучение распределения у мышей четырех водорастворимых солей эритромицина показало, что после внутривенного введения эритромицина аскорбината в дозе 1,5 мг/мышь концентрация антибиотика в крови на протяжении 5 ч составляла 19,74—0,399 мкг/мл, в печени — 65,72—2,88 мкг/г, легких — 30,23—0,93 мкг/г, селезенке — 29,1—1,6 мкг/г, почках — 105,2—1,07 мкг/г, сердце — 27,2—0,43 мкг/г; после введения эритромицина фосфата — соответственно 11,5—0,58 мкг/мл; 55,78—2,82; 20,72—0,49; 18,9—0,85; 46—4—0,387; 8,7—0 мкг/г, эритромицина лактобионата — соответственно 17,9—0,77 мкг/мл; 61,88—2,24; 24,02—0,49; 27,04—0,4; 93—1—0,63; 19,5—0 мкг/г, эритромицина глюкогептоната — соответственно 13,85—0,68 ЕД/мл; 32—1,64; 14,56—1,16; 15,8—1,04; 44,1—0,55 и 14,45—0,53 ЕД/г [Королева В. Г., Васильев В. К., 1968].

Содержание эритромицина в крови людей после применения некоторых лекарственных форм показано в табл. 43.

Максимальные концентрации в крови после приема эритромицина стеарата (500 мг) составляют 1,3 мкг/мл, после приема того же количества эритромицина основания — 1,2 мкг/мл, T_{50} % равно 1,8 и 2,5 ч, площадь, ограниченная кривой концентрации в крови, — 5,6 и 4,6 мкг/мл в 1 час [Malmborg A. S., 1979]. По данным J. Rutland с соавт. (1979), максимальные концентрации в крови эритромицина стеарата и основания (2,09 и 1,84 мкг/мл) определяли через 1,34 и 4,44 ч, площадь, ограниченная кривой концентрации в крови, равна 4,99 и 4,93 мкг/мл в час.

Эритромицин всасывается в кровь при введении в суспензиях: через 1, 2, 4, 6 и 8 ч после введения в прямую кишку 250 мг

Таблица 43. Уровень концентрации эритромицина в сыворотке крови¹

Препарат	Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через							
			30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч	24 ч
Эритромицина этилсукцинат	внутри	1,0	2,06	33,6	2,52	—	1,31	—	—	—
Эритромицина пропионат	»	0,25	0,54	1,39	1,95	1,06	0,53	0,33	—	—
Эритромицина основание	»	0,25	0,1	0,22	0,84	0,5	0,06	0	—	—
Эритромицина эстолат	»	0,25	—	0,29	1,3	1,65	1,17	—	—	—
Эритромицина стеарат	»	0,25	—	0,01	0,11	0,07	0,05	—	—	—
Эритромицина лактобионат	внутри- венно (в течение 12 ч)	2,0	1,48	6,06	2,72	7,21	—	3,45	6,17	0,37

¹ Данные S. M. Bell (1971), P. L. Parsons и др. (1978), I. P. Butzler и др. (1979).

антибиотика он определялся в крови в концентрациях 0,3; 0,24; 0,45; 0,17 и 0,13 мкг/мл, а после приема в виде таблеток — в количестве 0,14; 1,08; 0,64; 0,22 и 0,1 мкг/мл [Seiga K., Yamaji K., 1970]. При повторном приеме кумуляции препарата в крови не наблюдается. Высокие концентрации определяются при внутривенном введении препарата (см. табл. 43). После внутривенного капельного введения эритромицина в дозе 1000 мг концентрация антибиотика в крови на протяжении 12 ч колеблется от 1,7 до 2 мкг/мл, а после введения 3000 мг — от 6,9 до 11,9 мкг/мл; антибиотик обнаруживался в течение 4 ч в сыворотке крови в концентрации 3,8—1,2 мкг/мл после ингаляции аэрозоля эритромицина в количестве 100 мг.

Эритромицин найден в асцитической жидкости в концентрациях, составляющих 25—50% от содержания его в крови, а также в плевральной жидкости. В высоких концентрациях антибиотик содержится в мокроте. Через 2½—3½ ч после 6-разового применения эритромицина (по 500 мг 3 раза в сутки) концентрация его в ткани миндалин составляла в среднем 4,46 мкг/г при содержании в крови 2,38 мкг/мл [Georgiew S. et al., 1978].

Через 2 ч после приема эритромицина этилсукцината в дозе 12,5 мг/кг средняя концентрация антибиотика в экссудате среднего уха у детей равнялась 0,84 мкг/мл, а в крови — 1,3 мкг/мл; после приема того же количества эритромицина эстолата концентрация его составляла 4,18 и 7,55 мкг/мл соответственно [Bass J. W. et al., 1971]. Антибиотик проходит через плацентарный барьер.

Эритромицин в небольших количествах выводится из организма с мочой: у экспериментальных животных — 12—20%, у

людей — 0,3—5% после приема внутрь и 12—15% после внутривенного введения. Почечный клиренс эритромицина равен 22—32 мл/мин [Parsons P. L. et al., 1976].

Эритромицин выводится главным образом внепочечным путем. После введения внутрь в больших количествах выводится с фекальными массами, где он содержится в количестве 320—640 мкг/мл. Значительная часть эритромицина выводится с желчью.

У людей в течение 12 ч с желчью выводится около 4% антибиотика. Концентрация его в желчи после приема внутрь достигает 20 мкг/мл.

По данным Р. Chelvan с соавт. (1979), после внутривенного введения 300 мг эритромицина лактобионата концентрация препарата в желчи больных составляет в среднем 81,2 мкг/мл при содержании в крови 10,2 мкг/мл, а после внутримышечного введения 100 мг эритромицина этилсукцината — 10,1 и 0,95 мкг/мл.

Олеандомицин хорошо всасывается после введения как внутрь, так и парентерально. Триацетильный эфир олеандомицина (триацетилолеандомицин) отличается лучшим всасыванием в желудочно-кишечном тракте.

После введения внутрь в дозе 50 000 ЕД/кг концентрация олеандомицина в крови крыс в течение 6 ч составляла 1,8—0,7 ЕД/мл, в легких — 11,7—2,7 ЕД/г, печени — 9,2—2,5 ЕД/г, в почках — 5,5—1,2 ЕД/г, а после внутримышечного введения в дозе 20 000 ЕД/г — 6,5—0,8 ЕД/мл, 53,8—1,1; 12—2—2,3 и 28,91—1,8 ЕД/г; в ткани мозга и спинномозговой жидкости антибиотик не найден [Сторожев И. А. и др., 1964]. В течение 3 ч после внутривенного введения олеандомицина собакам препарат содержался в крови в концентрациях 2,26—1,12 ЕД/мл, после внутримышечного введения — 1,8—1,16 ЕД/мл, после введения внутрь — 1,47—0,95 ЕД/мл, после ректального введения — 1,96—1,44 ЕД/мл; через 6 ч антибиотик определялся в крови только в случае, если он был введен ректально [Васильев В. К. и др., 1966].

После внутримышечного введения в дозе 125 000 ЕД концентрация олеандомицина в крови у людей через 1 ч составляет 0,5—1,2 ЕД/мл, через 3 ч — 1,7—2,4 ЕД/мл и через 12 ч — 0,3 ЕД/мл; через 2 ч после внутривенного введения в крови содержится 2,5—5 ЕД/мл препарата [Говорович Е. А. и др., 1967]. При внутривенном капельном введении олеандомицина фосфата в количестве 500 мг через 1 ч в крови содержится 20,9 мкг/мл; через 9 ч препарат в крови не обнаружен [Тахага М. et al., 1968]. При приеме внутрь терапевтические концентрации в крови сохраняются в течение 5—7 ч. После приема триацетилолеандомицина концентрации его выше, чем после приема олеандомицина. $T_{50\%}$ триацетилолеандомицина в крови равно 4,6 ч, плазматический клиренс — 0,7 мл/мин в час [Wein-

berger M. et al., 1977]. При курсовом лечении антибиотиком кумуляции его в крови не наблюдали.

После приема внутрь триацетилолеандомицин обнаруживают в желчном пузыре, печени, лимфатических узлах, коже, сальнике, матке и яичнике у оперированных больных [Belli G., Ciaffi G., 1968]. Через $2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ ч после 2-дневного применения триацетилолеандомицина (по 1 г 2 раза в сутки) концентрация его в ткани миндалин составляет в среднем 4,09 мкг/г при содержании в крови 1,41 мкг/мл [Georgiew S. et al., 1978]. Антибиотик не проникает через гематоэнцефалический барьер, в небольших количествах выводится с мочой.

По данным В. К. Васильева с соавт. (1966), в течение 24 ч у собак с мочой экскретируются примерно равные количества антибиотика, введенного как внутрь, так и внутривенно или внутримышечно (17,5—19,05%). У людей за сутки с мочой выводится около 12% принятого внутрь олеандомицина и 18% введенного внутривенно. По данным М. Таһага с соавт. (1968), после внутривенного введения 500 мг олеандомицина фосфата за 9 ч с мочой выделяется 24% антибиотика; почечный клиренс равен 43,4 мл/мин. Концентрация антибиотика в моче на протяжении 9 ч варьировала от 438 до 61 мкг/мл. В значительных количествах олеандомицин выводится с желчью, концентрация у людей может достигать 200—400 мкг/мл.

Другие антибиотики

Левомецетин хорошо всасывается при приеме внутрь, а его растворимые соли — после парентерального введения. Экспериментальное изучение левомецетина показало, что после подкожного введения крысам в дозе 100 мг/кг наиболее высокие концентрации его определялись в почках и печени, наиболее низкие — в мышцах и мозге. Антибиотик проходит через гематоэнцефалический барьер: у собак после подкожного введения левомецетина в дозе 35 мг/кг в спинномозговой жидкости определялись концентрации, составляющие 30—70% от содержания в крови. Препарат хорошо проникает в ткани глаза: после введения кроликам внутрь в количестве 0,5 г концентрация в крови на протяжении 2 ч колебалась от 40 до 0 мкг/мл, в жидкости глаза — от 5 до 8 мкг/мл, в стекловидном теле — от 5 до 9 мкг/мл; через 30 и 60 мин после внутривенного введения левомецетина в дозе 50 мкг/мл концентрация его в крови составляет 15 и 7—17 мкг/мл, а в жидкости глаза — 22—30 и 5—17 мкг/мл.

Клиническое изучение левомецетина показало, что максимальная концентрация антибиотика в крови после его приема создается через 1—2 ч и сохраняется в течение 12—24 ч в зависимости от дозы.

Концентрация левомецитина в крови через 2, 4, 6 и 8 ч после приема в виде драже в дозе 15 мг/кг равнялась 16,5; 13, 11 и 8,5 мкг/мл, после приема в виде сиропа (пальмитат) в дозе 50 мг/кг — 22,5; 24; 27,5 и 21 мкг/мл; после введения в виде суппозиториев в дозе 50 мг/кг концентрации в крови во все сроки исследования были ниже 1 мкг/мл [Göges E. et al., 1972].

$T_{50\%}$ левомецитина в крови составляет около 3 ч. Высокие концентрации в крови определяются после парентерального применения антибиотика (табл. 44). $T_{50\%}$ после

Таблица 44. Уровень концентрации левомецитина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация, мкг/мл	Время определения, ч
Внутрь	0,5	3,5—1,5	6
Внутримышечно	0,5	3,5—1,5	6
»	1,0	5,0—2,5	6
Внутривенно	0,5	4,5—1,5	8
»	1,0	10,0—2,5	8

¹ Данные I. Vigo и др. (1971).

внутривенного введения составляет около 2 ч. Плазматический клиренс препарата после внутримышечного введения равен 235,6 мл/мин. Изучение кинетики левомецитина сукцината у хирургических больных показало, что после 15 мин внутривенной инфузии $T_{50\%}$ препарата в крови равно 1,2 ч, а $T_{50\%}$ левомецитина — 5,1 ч, $Cl_{пл.}$ — соответственно 354 и 88,3 мл/мин/1,73 м², V_p — 0,3 и 0,55 л/кг [Slaughter R. L. et al., 1980].

Левомецитин проникает в плевральную и асцитическую жидкость, в желчь, слюну и молоко, его концентрация может составлять $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ от концентрации в крови [Snyder M. J., Woodward T. E., 1970]. Он проходит через плаценту и обнаруживается в крови плода в концентрациях, составляющих 50—70% от концентраций в крови матери, проникает через гематоэнцефалический барьер.

Левомецитин в больших количествах выводится с мочой (за 24 ч около 90% препарата). Меньшая часть (около 10%) выводится в активной форме, а большая часть (около 90%) — в виде лишнего противомикробной активности метаболита — глюкуронида [Snider M. J., Woodward T. E., 1970].

Выведение левомецитина полностью прекращается через 24 ч, а выведение метаболитов продолжается в течение более продолжительного времени. Почечный клиренс левомецитина значительно ниже клиренса эндогенного креатинина; значительная часть фильтруемого в клубочках препарата (77%) реабсорбируется в канальцах. Почечный клиренс свободного левомецитина

тина составляет 22,2 мл/мин после внутримышечного введения, 17,5 мл/мин после приема внутрь. Активный левомицетин экскретируется почками путем клубочковой фильтрации со скоростью 24 мл/мин, а неактивный глюкоронид — канальцевой секреции (340 мл/мин). После внутривенной инфузии левомицетина сукцината с мочой больных выводилось в среднем 20% неизмененного левомицетина сукцината и 13,6% левомицетина; почечный клиренс левомицетина сукцината равен 65,6 мл/(мин · 1,73 м²), а $Cl_{\text{поч}}$ левомицетина — 10,5 мл · мин (1,73 м²) [Slaughter R. L. et al., 1980].

Выведение левомицетина у крыс и собак отличается от выведения его у человека. У животных выделяется с мочой 55—70% введенного препарата; не менее 30% выводится через кишечник, куда он поступает с желчью.

Изучение экскреции левомицетина с желчью у больных показало, что в течение 12 ч после внутривенного введения 1 г концентрация антибиотика в желчи равняется 55,7—0,15 мкг/мл, после внутримышечного введения — 7,75—0,2 мкг/мл, после внутримышечного введения суспензии левомицетина — 2,05—0,1 мкг/мл, после приема внутрь — 12,2—1,23 мкг/мл; за 12 ч с желчью выделяется соответственно 2059, 660, 106 и 1345 мкг препарата [Гавелка И. и др., 1972].

Наибольшее количество левомицетина (менее 3%) выводится из организма человека с фекальными массами в неизмененном состоянии, а также в виде продуктов восстановления — арил-аминов. $Cl_{\text{в/поч}}$ левомицетина сукцината равен 294 мл(мин · 1,73 м²), а $Cl_{\text{в/поч}}$ левомицетина — 79,6 мл/мин/1,73 м² [Slaughter R. L. et al., 1980].

Линкомицин применяется как для парентерального введения, так и для приема внутрь.

В течение 4 ч после подкожного введения линкомицина в дозе 15 мг/кг концентрация его в крови кроликов составляла 5,6—0,12 мкг/мл, после введения в дозе 45 мг/кг — 25,5—0,56 мкг/мл (в течение 5 ч), после введения препарата внутрь в дозе 30 мг/кг — 0,85—0,32 мкг/мл (в течение 3 ч), после введения в дозе 90 мг/кг — 2,83—0,7 мкг/мл (в течение 4 ч). Через 1—3 ч после подкожного введения кроликам линкомицина в дозе 45 мг/кг концентрация его в почках составляет 69,3—24 мкг/г, в селезенке — 17—9,3 мкг/г, легких — 15,6—4,3 мкг/г, сердце — 7—1,5 мкг/г, печени 4,73—0,01, костях — 35—4,5 мкг/г, а после введения внутрь в дозе 90 мг/кг — соответственно 5,6—2,7; 0,79—0,25; 0,6—0,21; 0,46—0,02; 0,27—0; 5,4—0,7 мкг/г. Через 24 ч препарат ни в крови, ни в органах не обнаруживается, за исключением почек, где он содержится в концентрации 0,38 мкг/г после подкожного введения и 0,17 мкг/г после введения внутрь [Курайт И. А., 1968].

После внутримышечного введения в дозах 16 и 48 мг/кг препарат определялся в крови собак в концентрации 6—2,7 и 10,3—

6,6 мкг/мл, после внутривенного введения в тех же дозах — 12,4—1,48 и 96,1—17,43 мкг/мл.

После внутривенного введения в дозах 15 и 84 мг/кг линкомицина содержался в крови кроликов в концентрациях 7,8—0,31 и 57,8—4,5 мкг/мл [Королева В. Г., Фомина И. П., 1976]. $T_{50\%}$ антибиотика в крови кроликов после внутривенного введения (4000 ЕД/кг) составляет 96,3 мин, плазматический клиренс — 20,8 мл/мин, объем распределения — 100% от массы тела [Фатеева Л. И., Поляк М. С., 1977].

Линкомицин быстро всасывается в кровь при энтеральном и парентеральном применении (табл. 45). Высокие concentra-

Таблица 45. Уровень концентрации линкомицина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через				
		2 ч	5 ч	8 ч	12 ч	24 ч
Внутривенно	0,3	6,12	4,2	2,16	1,1	—
Внутривенно	3,0	27,0	13,5	—	—	1,6
Внутримышечно	0,6	8,4	4,7	3,6	2,2	0,8
Внутрь	0,5	2,4	2,1	1,2	0,7	—

¹ Данные Н. К. Бохуа с соавт. (1971), D. Adam, J. Pätzold (1979).

ции в крови определяются после применения больших доз препарата: через 75—85 мин после внутривенного введения 4,8 г — 28,7—35,8 мкг/мл, непосредственно после введения 10,8—12 г — 329—1800 мкг/мл, через 12 ч — 4,5—10,7 мкг/мл, через 24 ч — 1,7—2,3 мкг/мл [Vasek V., Hejzlar M., 1968].

Отмечено повышение концентраций антибиотика в крови при повторном введении препарата [Бохуа Н. К. и др., 1971]. Прием пищи снижает всасывание принятого внутрь препарата. $T_{50\%}$ антибиотика в крови составляет 4—7 ч. По данным D. Adam, J. Pätzold (1979), $K_{эл}$ линкомицина из крови после внутривенного введения 3 г, вычисленная на основании одночастевой и двухчастевой модели, равна 0,0024 и 0,04 мин⁻¹, $T_{50\%}$ — 286 и 242 мин, V_p — 78,7 и 26 л, $S_{кр}$ — 14805 и 44418 мкг/мл в 1 мин, $Cl_{пл}$ — 204,8 и 75,5 мл/мин.

Антибиотик в высоких концентрациях определяется в костях, содержание в которых достигает 15—25% (в отдельных случаях до 40%) от концентрации в сыворотке крови [Мельникова В. М. и др., 1978]. Содержание линкомицина в легочной ткани оперированных больных составляло 4,6—10 мкг/г от концентрации в крови [Фараго Э. и др., 1977]. Концентрация антибиотика в миокарде больных, получавших его в дозе 30 мг/кг за 2—3 ч перед операцией, составляет 11,3—18,6 мкг/г [Kobayashi H. et al., 1973]. Линкомицин обнаруживается в плевральной, асцитической жидкостях; плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Линкомицин проникает через плацентарный

барьер и определяется в амниотической жидкости и крови пуповины, а также в молоке матери [Sanders E., 1970].

В небольших количествах линкомицин экскретируется с мочой. У кроликов после подкожного введения выделяется с мочой 31,8% препарата, после введения внутрь — 4,65% [Кунрат И. А., 1968]; почечный клиренс равен 17,2 мл/мин [Фатеева Л. И., Поляк М. С., 1977]. У людей после внутривенного введения выводится с мочой 13—27%, после внутримышечного введения — 27—30%, после приема внутрь — 5—25% [Sanders E., 1970, и др.]. Более высокий показатель выведения антибиотика с мочой после внутривенного введения 3 г установили D. Adam и J. Pätzold (1979) — 68—82%; концентрации линкомицина в моче больных в интервалы 0—2, 2—4, 4—7, 7—9 и 9—24 ч равнялись 2397—13804, 1587—4940, 1159—2722, 387—1088 и 229—278 мкг/мл. Почечный клиренс препарата равен 27 мл/мин [Parsons P. L. et al., 1976]. При приеме антибиотика после еды выведение с мочой несколько снижается [McCall C. E. et al., 1967].

Часть линкомицина выводится экстраренально. Внепочечный клиренс его у кроликов составляет 3,7 мл/мин [Фатеева Л. И., Поляк М. С., 1977]. Экскреция антибиотика с желчью у крыс составляет 17% [Королева В. Г., Фомина И. П., 1976], у кроликов — 0,5—2% [Кунрат И. А., 1968]. Высокие концентрации препарата обнаружены в желчи больных, значительная часть линкомицина выделяется из организма с испражнениями: у кроликов за 5 сут выделяется 64,25% введенного внутрь антибиотика [Кунрат И. А., 1968]. За 9 сут у людей с экскрементами выделяется 40% линкомицина после приема препарата внутрь, 6% — после внутримышечного и 14% — после внутривенного введения [McCall C. E. et al., 1967].

Клиндамицин — производное линкомицина — применяется как внутрь, так и парентерально. При внутривенном введении мышам в количестве 200 ЕД линкомицин определялся в течение 1 ч в почках (3,4—0,83 мкг/г), печени (2,4—0,46 мкг/г), легких (3,5—0,7 мкг/г), селезенке (2,5—1 мкг/г), в течение 30 мин — в сыворотке крови (0,73 мкг/мл). После внутривенного введения в дозе 4000 ЕД/кг концентрация его в крови кроликов снижалась с 1,9 ЕД/мл (через 30 мин) до 0,03 ЕД/мл (через 3 ч); $T_{50\%}$ в крови равно 87,7 мин, плазматический клиренс — 23,2 мл/мин, объем распределения — 129% от массы тела [Фатеева Л. И., Поляк М. С., 1977].

Всасываемость клиндамицина в желудочно-кишечном тракте превышает таковую линкомицина [Sanders E., 1970]. Концентрация антибиотика в крови при различных способах введения представлена в табл. 46.

После приема антибиотика внутрь $T_{50\%}$ в крови колеблется от 2,4 до 3,2 ч. Прием пищи замедляет всасывание клиндамицина, но количество всасываемого препарата не изменяется [Sanders E., 1970]. $T_{50\%}$ клиндамицина в крови после внутри-

Таблица 46. Уровень концентрации клиндамицина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация, мкг/мл	Время определения, ч
Внутрь	0,15	2,69—0,48	6
»	0,3	3,57—0,66	6
»	0,45	5,75—1,93	6
Внутримышечно	0,3	5,31—0,7	12
»	0,6	5,19—0,94	12
Внутривенно	0,3	4,36—0,16	12
»	0,6	8,42—0,62	12
»	0,9	10,37—1,08	12
»	1,2	13,11—1,16	12

¹ Данные R. M. De Naap и др. (1973), G. M. Mertier и др. (1973).

мышечного введения равно 3—3,94 ч, после внутривенного введения — 4,43 ч [De Naap R. M. et al., 1973].

У больных, получавших клиндамицин в течение нескольких дней перед операцией, препарат обнаруживают в миндалинах (5,1 мкг/г), аденоидной ткани (6,8 мкг/г), бронхах (1,4 мкг/г), легких (5 мкг/г), костях (0,62 мкг/г), мышцах (0,7 мкг/г), предстательной железе (1,7 мкг/г) и других тканях [Panzer J. D. et al., 1972].

После внутривенного введения препарата (300 мг) концентрация его в бедренной кости у оперированных больных через 1,75—3,75 ч составляет в среднем 5,01 мкг/г, в капсуле сустава — 3,29 мкг/г, мышце — 1,43 мкг/г, жировой клетчатке — 1,54 мкг/г, дренажной жидкости (за 48 ч) — 4,61 мкг/мл [Vaird P. et al., 1978].

После внутримышечного введения антибиотик обнаружен в слюне в концентрации, составляющей 4,1—77,8% от содержания его в сыворотке крови, а после внутривенного введения — 20,9—120% [De Naap R. M. et al., 1973]. Препарат обнаруживается у больных в синовиальной и плевральной жидкостях [Panzer J. D. et al., 1972].

Клиндамицин выводится с мочой в количестве 9—16%. Почечный клиренс антибиотика равен 45 мл/мин [Parsons P. L. et al., 1976]. Прием пищи существенно не влияет на экскрецию антибиотика с мочой. Около 50% активности мочи составляет активность метаболитов клиндамицина. Метаболиты антибиотика N-деметилклиндамицин и клиндамицинсульфоксид определяются в моче в течение до 4 сут [De Naap R. M. et al., 1973].

Часть препарата выводится с желчью: концентрация в ней у больного после внутривенной инфузии 600 мг клиндамицина в первые 5 ч составляет 47,47—11,16 мкг/мл [De Naap R. M. et al., 1973].

Новобиоцин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. После введения новобиоцина крысам внутрь в дозе

36 250 ЕД/кг препарат определялся в печени на протяжении 4 ч. в концентрациях 38,3—30,6 ЕД/г, почках — 8,1—4,4 ЕД/г, легких — 2,8—1,6 ЕД/г, сердце — 2,1—1,4 ЕД/г; в ткани мозга антибиотик не был обнаружен. По данным Р. А. Вейс и С. М. Семенова (1964), концентрации препарата в крови крыс через 30 мин — 5 ч после введения внутрь в дозе 30 мкг/кг колеблются от следов до 41,7 мкг/мл, в печени — от 22,3 до 0,85 мкг/г, селезенке — от 18,24 до 0,58 мкг/г, в почках — от 3,3 до 0,58 мкг/г; у собак после введения новобиоцина внутрь в дозе 50 мг/кг концентрации в крови через 30 мин, 1, 3 и 5 ч составляли 0,1—4; 2,08—6,61; 8,25—13,8 и 17,88—26,5 мкг/мл.

Новобиоцин хорошо всасывается при приеме внутрь. Максимальные концентрации в крови определяются через 2—3 ч после введения препарата.

Новобиоцин, введенный после еды, длительное время циркулирует в организме. Антибиотик обнаруживается в плевральной и асцитической жидкостях и не найден в спинномозговой жидкости у больных с неповрежденными мозговыми оболочками [Riley H. D., 1970].

Новобиоцин в небольших количествах выделяется с мочой: за сутки от 0,1 до 5% от принятой дозы [Riley H. D., 1970]. Концентрация препарата в моче в течение 3 сут составляет 2,56—0,03 мкг/мл после приема 250 мг, 4,52—0,08 мкг/мл — после приема 1000 мг и 15,13—0,34 мкг/мл — после приема 2000 мг; за 1-е сутки выводится $\frac{4}{5}$ всего экскретируемого с мочой антибиотика. Новобиоцин в больших количествах выделяется с желчью [Riley H. D., 1970].

Ристомидин (ристоцетин) плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. После однократного внутривенного введения кроликам в дозе 10 000, 15 000, 20 000 ЕД/кг концентрация его в крови через 15 мин составляет 54, 85 и 113 ЕД/мл; препарат определяется в концентрации 5 ЕД/мл и выше на протяжении 6 ч. Через 24 ч после введения в дозе 10 000 ЕД/кг препарат в крови не обнаруживается, а после введения в дозе 15 000 и 20 000 ЕД/кг концентрация его через 24 ч была не выше 1 ЕД/мл. При ежедневном введении ристомидина в дозе 15 000 ЕД/кг кумуляции в крови не наблюдали. После введения в дозе 20 000 ЕД/кг антибиотик в спинномозговой жидкости не обнаруживался. После однократного внутривенного введения ристомидина в дозе 15 000 ЕД/кг содержание его в почках в течение 24 ч составляет 90—36 ЕД/г, в печени — 36—8 ЕД/г, легких — 60—28 ЕД/г, селезенке — 68—29 ЕД/г, сердце — 32,7 ЕД/г; в ткани мозга препарат не найден. Через 15 мин в лимфе содержалось 158 ЕД/мл, а через 8 ч — 5,5 ЕД/мл препарата. Т_{50%} антибиотика равно 48 мин, а плазматический клиренс — 15 мл/мин [Гольдберг Л. Е. и др., 1965].

Высокие концентрации ристомидина в крови у людей обнаружены после внутривенного введения антибиотика: от 5—20

до 0,62—1,25 ЕД/мл в течение 12 ч [Руфанов И. Г., Маршак А. М., 1965]. Антибиотик не проникает в спинномозговую жидкость у больных с неповрежденными мозговыми оболочками, но обнаруживается в плевральной и асцитической жидкостях.

Ристомидин выводится в больших количествах с мочой. После внутривенного введения у кроликов за 42 ч с мочой выделяется 64—79% препарата, причем в первые 3 ч экскретируется более половины введенной дозы. Почечный клиренс ристомидина после внутривенного введения составляет 12 мл/мин. С желчью у кроликов за сутки выделяется 0,1—0,2% от введенной внутривенно дозы препарата [Гольдберг Л. Е. и др., 1965]. У людей экскреция ристомидина с мочой достигает 80%.

Фузидин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. При однократном введении внутрь в дозе 125 мг/кг концентрация его в сыворотке крови крыс в течение 6 ч колеблется от 1,24 до 0,54 мкг/мл; в течение 24 ч концентрация в печени, почках, легких и селезенке составляет соответственно 25,1—3,27; 1,92—0,24; 0,49—0,16 и 0,56—0,18 мкг/г. Через 2 ч после введения внутрь в дозе 200 мг/кг антибиотик содержится в сыворотке крови кроликов в концентрации 0,7 мкг/мл, в спинномозговой жидкости — 0,02—0,1 мкг/мл, спинном, костном мозге, мышцах и подкожной жировой клетчатке — 0,02—0,1 мкг/г; в трубчатых и губчатых костях, хрящах (трахея, гортань, хрящи ребер) содержание препарата составляет около 40% от концентрации в крови. При введении фузидина собакам внутрь в таблетках (50 мг/кг) концентрация его в крови на протяжении 10 ч составляет 5,04—0,1 мкг/мл, при введении в виде порошка в течение 24 ч — 7,5—0,1 мкг/мл [Королева В. Г. и др., 1971].

Всасывание фузидина в желудочно-кишечном тракте представлено в табл. 47.

Таблица 47. Уровень концентрации фузидина в сыворотке крови после приема препарата¹

Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через							
	1 ч	2 ч	4 ч	8 ч	12 ч	24 ч	48 ч	72 ч
0,5	2—4	12—16	10—12	5—8	3—4	1;8—2	0,4—0,5	0—0,1
1,0	4—6	16—25	14—48	18—20	6—8	5—7	0,8	0—0,2

¹ Данные С. М. Навашина с соавт. (1976).

По данным Э. Ф. Саксен с соавт. (1972), средние концентрации фузидина в крови через 1, 2, 4, 8, 12, 24 и 48 ч после однократного приема 500 мг составляют 1,44; 11,78; 10,82; 4,68; 3,3; 1,14 и 0,53 мкг/мл; при повторном приеме по 500 мг 4 раза в сутки у некоторых больных возможно накопление антибиоти-

ка в крови до 100—115 мкг/мл. Фузидин содержится в грануляционной и некротической ткани, тканевой жидкости в концентрациях, составляющих 20—60% от концентрации в крови; в костной ткани и ткани секвестров — 10—30% от концентрации в крови [Навашин С. М. и др., 1976]. Высшие концентрации препарата определяются в плевральной жидкости. Антибиотик плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, проходит через плацентарный барьер.

Фузидин выводится с мочой в ограниченных количествах. У собак с мочой за 24 ч выделяется 0,01% введенной внутрь дозы [Королева В. Г. и др., 1971]. У людей за сутки в биологически активной форме выводится 0,06—0,1% [Саксен Э. Ф. и др., 1972]. Концентрация антибиотика в моче обычно не превышает 1—2 мкг/мл [Навашин С. М. и др., 1976].

Часть препарата выделяется с экскрементами: у собак за 48 ч выводится около 1% препарата [Королева В. Г. и др., 1971]. В основном фузидин выводится через желчные пути, где обнаруживается в высоких концентрациях в биологически активной форме [Саксен Э. Ф. и др., 1972]. После введения антибиотика собакам внутрь в дозе 50 мг/кг концентрация его в желчи в течение 1, 2, 3 и 4 сут составляет 220—0,38; 100,6—3,17; 19,66—0,12 и 1,1—0,08 мкг/мл [Королева В. Г. и др., 1971].

Ванкомицин плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. У кроликов после внутривенного введения 125 мг концентрация его в крови через 1, 3, 6 и 12 ч составляет 54, 21, 11 и 2 мкг/мл [Hook E. W. et al., 1975].

Высокие концентрации антибиотика в крови у людей определяются при внутривенном введении (табл. 48). При многократ-

Таблица 48. Уровень концентрации ванкомицина в сыворотке крови после внутривенного введения препарата¹

Доза, г	Концентрация (мкг/мл) через					
	1—2 ч	3—4 ч	5—7 ч	8—10 ч	11—12 ч	24 ч
0,5	6—10	3—5	2—4	1,0	1,8—0,5	1,0—0,5
1,0	25—40	10	5—10	5	3	2

¹ По С. М. Навашину и И. П. Фоминой (1974).

ном применении возможна кумуляция. Т₅₀ % антибиотика в крови составляет около 6 ч [Riley H. D., 1970].

После внутривенного введения препарат быстро диффундирует в плевральную, асцитическую и синовиальную жидкости; он не проникает через неповрежденный гематоэнцефалический барьер, но обнаруживается в спинномозговой жидкости у больных менингитом [Riley H. D., 1970]. У больного, умершего от

сепсиса и получавшего антибиотик внутримышечно по 500 мг 4 раза в сутки, концентрация его в легких составляла 13 мкг/г, в почках — 243 мкг/г, печени — 20 мкг/г, сердце — 7 мкг/г, крови — 5,3 мкг/мл [Torres R. J. R. et al., 1979].

Банкомицин в больших количествах (до 90%) экскретируется с мочой и в небольших количествах — с желчью [Riley H. D., 1970].

Сводные данные по некоторым фармакокинетическим свойствам ряда антибиотиков представлены в табл. 49.

Таблица 49. Фармакокинетические параметры некоторых антибиотиков

Антибиотик	Путь введения	T _{50%} , ч	Объем распределения, л/кг	Выведение с мочой, %	Почечный клиренс, мл/мин	Связывание белками крови, %
Полимиксин Б		6		60		
Полимиксин Е		2—4	0,6	36—62	40—70	15—30
Рифампицин SV		2		4—7		68
Рифампицин		2,1—6,5		13—18	22	65
Эритромицин	Внутрь	1,8—2,5	0,57	0,3—5	20—32	73—92
	Внутривенно			12—15		
Олеандомицин	Внутрь	1—4		12	43	60
	Внутривенно			18		
Левомецетин		1,5—3	0,6	90	17—25	30—50
Линкомицин	Внутрь	4—7	0,49	5—25	27—43	72—90
	Внутримышечно			27—30		
	Внутривенно			13—27		
Клиндамицин		2—4	1,14	9—16	15—45	94
Новоблоцин		3—6		0,1—5	25	64—99
Ристомидин				64—79	12	
Фузидин		4—10	0,1—0,2	0,06—0,1		97
Банкомицин		2—6	0,47	90	65	<10

Глава 9

ФАРМАКОКИНЕТИКА СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Сульфаниламиды

Все сульфаниламидные препараты в зависимости от фармакокинетических свойств и показаний для лечебного использования разделяются на 4 группы [Падейская Е. Н., Полухина Л. М., 1974]:

I. Препараты общего действия.

II. Препараты, плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта.

III. Препараты для местного применения.

IV. Препараты для лечения неспецифического язвенного колита — салазосульфаниламиды.

В свою очередь сульфаниламиды первой группы в зависимости от длительности пребывания в организме разделяются на четыре группы: 1) — сульфаниламиды короткого действия ($T_{50\%}$ менее 10 ч) — сульфаниламид, сульфатназол, сульфаэтидиол, сульфациетамид, сульфадимезин, сульфизоксазол и др.; 2) — сульфаниламиды средней продолжительности действия ($T_{50\%}$ от 10 до 24 ч) — сульфадиазин, сульфамеразин, сульфаметоксазол и др.; 3) — сульфаниламиды длительного действия ($T_{50\%}$ 24—40 ч) — сульфамонетоксин, сульфадиметоксин, сульфацирин, сульфаметоксипиридазин и др.; 4) — сульфаниламиды сверхдлительного действия ($T_{50\%}$ от 60 до 120 ч) — сульфален, сульфадоксин, сульфаклоמיד и др.

Продолжительность пребывания сульфаниламидов в организме определяется особенностями их почечной экскреции. Препараты длительного и сверхдлительного действия после прохождения через клубочки почек в значительных количествах подвергаются реабсорбции в дистальных отделах почечных канальцев, составляющей 80—90%.

В связи с тем что большинство сульфаниламидов кратковременного и средней продолжительности действия применяются в клинике давно и их фармакокинетические свойства достаточно известны, в настоящем разделе приводятся в основном сведения о циркуляции препаратов длительного и сверхдлительного действия, а также новых представителей других групп.

Сульфамонетоксин — 6-сульфаниламидо-4-метоксипиримидин. Является препаратом пролонгированного действия. Хорошо всасывается в кровь из желудочно-кишечного тракта. После введения мышам внутрь в дозе 200—1000 мг/кг максимальные концентрации в крови (12—27,5 мг%) обнаруживаются через 1—2 ч; через 24 ч в крови содержится 6—5,2 мг/л. Концентрация сульфамонетоксина в органах составляет 20—22% от концентрации в крови. После введения препарата в течение 5 дней концентрация его в органах мышей была в 2—3 раза выше, чем после однократного введения. При подкожном введении хорошо растворимой N-метилглюкаминовой соли максимальная концентрация в крови составляет 344 мг/л, а в органах — 13—16 мг/%; высокая концентрация препарата обнаружена в ткани мозга — 8,7 мг/% [Полухина Л. М., 1973]. После внутривенного введения в дозе 200 мг/кг сульфамонетоксин на протяжении 48 ч содержался в сыворотке крови крыс в концентрациях 88—12 мг/л, в печени, легких, селезенке, почках, сердце, скелетных мышцах и головном мозге — 8,6—1,6; 5,9—1,3; 4,3—1,7; 8,5—3,5; 6,9—1,5; 2,9—0,6 и 1,5—0,4 мг/100 г [Бобров В. И., 1978]. После однократного введения в дозе 1000 мг/кг сульфамонетоксин определялся в крови у кроликов на протяжении 30 ч [Полухина Л. М., 1973]. По нашим данным, после

внутривенного введения сульфамонетоксина в дозе 10 мг/кг концентрация общего препарата в крови кроликов в течение 4 ч составляла 43—14 мг/л, $T_{50\%}$ в крови равнялось 2½ ч, объем распределения — 23,5 мл/г·100, плазматический клиренс — 3,4 мл/мин. При подкожном введении растворимой N-метилглюкаминной соли сульфамонетоксина концентрация в крови в 2 раза, а в органах животных в 3—4 раза превышала таковую после введения нерастворимого препарата внутрь [Падейская Е. Н., Полухина Л. М., 1974].

У больных после приема 1 и 2 г препарат содержался в крови в течение 24 ч [Полухина Л. М., 1973], а по данным С. И. Ашбель с соавт. (1974) — до 30 ч. Через 4—24 ч после приема 2 г препарата концентрация его в крови у больных составила 23—47 мкг/мл, а через 24 ч после последнего приема (по 1 г в сутки) — 19—29 мкг/мл. При введении в 1-й день лечения 4 г и по 2 г в следующие дни концентрация в крови через 24 ч после последнего приема составила 49 мкг/мл [Шевцова С. П. и др., 1973]. При введении по 1 г 2 раза в день (в 1-й день), а затем по 0,5 г 2 раза в день концентрация препарата в крови больных в течение курса лечения находилась на уровне 52—65 мг/л, при введении по 1 г в течение 2 дней содержание препарата в крови увеличивалось до 90—115 мг/л, а в последующие дни — до 72—84 мг/л [Левин А. И., Сомини Л. И., 1974]. У больных с неповрежденными мозговыми оболочками сульфамонетоксин в спинномозговой жидкости не обнаруживается, несмотря на высокие концентрации его в крови. Низкие концентрации в спинномозговой жидкости найдены у больных с арахноидитом через 4 ч после приема 2 г препарата [Шевцова С. П. и др., 1973]. Препарат связывается белками сыворотки крови человека на 86% [Бобров В. И., Яковлев В. П., 1978].

Сульфамонетоксин в больших количествах выделяется с мочой: у кроликов за 4 ч 64,7%; 74% препарата находится в ацетилированной форме. Почечный клиренс равен 3 мл/мин, внепочечный — 0,4 мл/мин [Бобров В. И. и др., 1978]. У людей длительно выделяется с мочой — до 96—144 ч [Ашбель С. И. и др., 1974].

Сульфадиметоксин (мадрибон) — 6-сульфаниламидо-2,4-диметоксипиримидин — препарат пролонгированного действия. При введении внутрь в дозе 200 мг/кг концентрации сульфадиметоксина в крови крыс составляли на протяжении 48 ч 0,138—0,09 мг/мл, препарат определялся в эти сроки в печени, легких, селезенке, почках, сердце, скелетных мышцах и головном мозге в концентрациях 0,112—0,077; 0,113—0,051; 0,084—0,26; 0,137—0,09; 0,13—0,048; 0,05—0,014 и 0,024—0,007 мг/г [Бобров В. И., 1978]. После внутривенного введения сульфадиметоксина кроликам в дозе 10 мг/кг концентрация препарата в крови в течение 4 ч составляла 0,066—0,042 мг/мл, $T_{50\%}$ — 5,3 ч, V_p — 16,9 мл/г·100, $Cl_{пл.}$ — 1,5 мл/мин.

Таблица 50. Уровень концентрации сульфадиметоксина в сыворотке крови¹

Путь введения	Доза, г	Концентрация (мг/л) через								
		1 ч	2 ч	4 ч	8 ч	12 ч	24 ч	48 ч	72 ч	120 ч
Внутри- венно	1	—	30—41	33—89	33—84	34—84	25—63	27—37	23	05
	2	—	51—121	69—163	63—172	67	51—139	35—51	38	09
	3	—	69	90	92	79	69	44	—	—
Внутри- мышеч- но	1	92	—	70	75	—	—	22	—	—
	1	—	—	79	70	—	50	29	—	—

¹ По данным Е. И. Падейской и Л. М. Полухиной (1974).

После приема сульфадиметоксина внутрь препарат в крови у людей определяется в течение 120 ч. Высокие концентрации его обнаружены после парентерального введения (табл. 50). Содержание препарата в крови у детей составляло в течение 3 сут 0,154—0,036 мг/мл после приема внутрь в дозе 40—50 мг/кг, 0,085—0,008 мг/мл — в дозе 25 мг/кг, 0,062—0,008 мг% — в дозе 12,5 мг/кг. $T_{50\%}$ в крови составляет 35—41 ч; препарат связывается белками крови на 90—98% [Падейская Е. Н., Полухина Л. М., 1974; Бобров В. И., Яковлев В. П., 1978]. При повторном введении препарат накапливается в крови. Он хорошо проникает в плевральную жидкость, содержание в которой составляет 60—90% от концентрации в крови. Проникновение в спинномозговую жидкость при неизменных мозговых оболочках незначительно [Падейская Е. Н., Полухина Л. М., 1974].

Сульфадиметоксин медленно выводится из организма почками. У кроликов после внутривенного введения с мочой выводилось 31,9%; 73% находилось в моче в ацетилированной форме. Почечный клиренс препарата равен 0,7 мл/мин, внепочечный клиренс — 0,2 мл/мин [Бобров В. И. и др., 1978]. За 48 ч экскретируется около 50%, за 4—8 сут — около 80%, причем значительная часть в виде глюкуронида; количество свободного и ацетилированного препарата в моче примерно одинаково (6—30%). Почечный клиренс сульфадиметоксина равен 3,4—3,5 мл/мин. Медленная экскреция препарата с мочой осуществляется за счет высокой (93—97,5%) реабсорбции в канальцах почек [Падейская Е. Н., Полухина Л. М., 1974].

В высоких концентрациях сульфадиметоксин обнаруживается в желчи.

Сульфацил-натрий (кинекс, сподазин) — 6-сульфанил-амидо-3-метоксипиридазин — сульфаниламид пролонгированного действия. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. После введения внутрь в дозе 200 мг/кг препарат

обнаруживают в сыворотке крови, печени, легких, селезенке, почках, сердце, скелетных мышцах и головном мозге крыс в течение 48 ч соответственно в количестве 159—34 мг/мл; 0,129—0,027; 0,104—0,021; 0,092—0,027; 0,155—0,041; 0,014—0,033; 0,05—0,011 и 0,018—0,08 мг/в [Бобров В. И., 1978]. В наших исследованиях после внутривенного введения сульфапиридазина в дозе 10 мг/кг концентрация общего препарата в крови кроликов снижалась с 0,047 мг/мл (через 30 мин) до 0,014 мг/мл (через 4 ч), $T_{50\%}$ в крови составляло 2,4 ч, V_p — 22,1 мл/г·100, $Cl_{пл.}$ — 2,7 мл/мин.

Сульфапиридазин в высоких концентрациях длительное время определяется в крови у человека (табл. 51). У детей после

Таблица 51. Уровень концентрации в сыворотке крови сульфапиридазина после приема внутрь¹

Доза, г	Концентрация (мг/л) через								
	1 ч	2 ч	8 ч	12 ч	24 ч	48 ч	72 ч	96 ч	144 ч
0,5	—	14	21	18	—	—	—	—	—
1,0	49—50	69—114	38—102	56—83	30—58	34	18	—	11
2,0	148	59—208	78—188	—	54—137	84	58	30	—

¹ По данным Е. И. Падейской и Л. М. Полухиной (1974).

приема в дозе 40 мг/кг содержание его в крови в течение 3 сут составляло 0,148—0,039 мг/мл, после приема в дозе 100 мг/кг — 0,125—0,004 мг/мл, после внутривенного введения в дозе 30—40 мг/кг — в течение 2 сут в концентрациях 14,5—1,5 мг%. $T_{50\%}$ в крови равняется 19—55 ч [Падейская Е. Н., Полухина Л. М., 1974]. При нанесении на ожоговую рану аэрозолей сульфапиридазина препарат обнаруживается в крови на протяжении 5—14 ч, в отделяемом из раны — 3—5 сут [Куприянова Т. С., 1974]. При ингаляционном способе введения сульфапиридазин обнаруживают в мокроте больных в течение 2—3 ч [Ашбель С. Н. и др., 1974]. Препарат проникает в плевральную, асцитическую и спинномозговую жидкости, проходит через плаценту, связывается белками сыворотки крови на 73—90% [Падейская Е. Н., Полухина Л. М., 1974; Бобров В. И., Яковлев В. П., 1978; Полухина Л. М. и др., 1978].

Сульфапиридазин медленно выводится из организма с мочой. В опытах на кроликах с внутривенным введением препарат экскретировался с мочой в количестве 70%; содержание ацетилированного препарата в моче составляло 61%. Почечный клиренс равен 2,5 мл/мин, внепочечный клиренс — 0,2 мл/мин [Бобров В. И. и др., 1978]. Более медленно происходит выведение препарата с мочой у людей. За 6—9 сут экскретируется 75—90%, из них до 65% в ацетилированной форме [Падейская Е. Н., Полухина Л. М., 1974], при применении аэрозоля на ожоговую

рану с мочой выделяется в течение 16—30 ч [Куприянова Т. С., 1974]. Высокие концентрации препарата определяются в желчи в неацетилированной форме.

Сульфален (сульфаметоксипиразин, келфизин) — (2-параминобензосульфамидо)-3-метоксипиразин — сульфаниламид сверхпродолжительного действия. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта.

После введения мышам внутрь в дозе 0,2—1 г/кг максимальные концентрации препарата в крови определяют в течение первых 2 ч, через 4 ч после введения наиболее высокие концентрации обнаружены в печени, легких и мозге, низкие — в почках [Полухина Л. М. и др., 1978]. При внутривенном введении крысам сульфалена в дозе 200 мг/кг концентрация его в течение 48 ч в крови, печени, легких, селезенке, почках, сердце, скелетных мышцах и головном мозге равнялась 19,8—4,7; 19,3—3,6; 16,9—3,5; 13,6—2,6; 22,2—8,5; 18,9—3,6; 5,3—1,1 и 4—1,3 мг/г·100 [Бобров В. И., 1978]. После внутривенного введения сульфалена в дозе 10 мг/кг концентрация препарата в крови кроликов в течение 4 ч составляла 51—35 мг/л, $T_{50\%}$ — 8 ч, V_p — 21,7 мл/г·100, $Cl_{пл.}$ — 0,6 мл/мин.

После приема сульфалена внутрь в количестве 1 г максимальную концентрацию в крови (55 мкг/мл) у больных определяли через 5—6 ч [Kanazawa T., Kawabe K., 1970]. При приеме 2 г препарата наивысшие концентрации в крови у здоровых испытуемых через 4—6 ч колебались в пределах 146—239,6 мг/л; на 7-й день в крови содержалось 25,2—63,3 мг/л сульфаниламида. $T_{50\%}$ в плазме равно 84 ч [Dervindt A., 1970]. Через 4, 8, 26 и 50 ч после однократного приема 1 г сульфален определялся в крови больных в концентрациях 5,5; 6,3; 5,1 и 4,1 мг%, $T_{50\%}$ составляло 70 ч [Бобров В. И., 1978]. Всасывание препарата при приеме после еды замедляется и $T_{макс.}$ увеличивается, а $C_{макс.}$ снижается. Показано, что $K_{вс}$ сульфалена определяется средовыми факторами, а $T_{50\%}$ в крови и V_p — генетическими [Холодов Л. Е., Лильин Е. Т., 1980]. Препарат связывается белками крови человека на 68% [Бобров В. И., Яковлев В. П., 1978].

Выведение сульфалена с мочой у кроликов после внутривенного введения составляет 20,2%, почечный клиренс — 0,5 мл/мин, внепочечный — 0,3 мл/мин; 70% препарата находилось в моче в ацетилированной форме [Бобров В. И. и др., 1978]. У людей экскретировалось за 50 ч 14%, почечный клиренс составлял 0,9 мл/мин [Бобров В. И., 1978].

После приема 0,5 г сульфалена концентрация его в моче на протяжении 4 ч колебалась от 49 до 43 мг/л [Tuomisto J., Männistö P., 1970]. Содержание сульфаниламида в моче в 1-й день приема 2 г составляло 43,4—137,2 мг/л, на 7-й день — 17,9—66,9 мг/л [Dervindt A. et al., 1970]. В больших количествах сульфален экскретируется с желчью. За 2 ч после приема

200 мг с желчью у больных выводилось 5—9% препарата. Через 30 мин, 1, 2, 4, 8, 24 и 48 ч после приема 2,5 г препарата содержание в желчи составило 2,13; 2,08; 13,05; 29,51; 42,25; 40,80 и 40,39% по отношению к содержанию в плазме. У некоторых больных сульфален определяли в желчи на протяжении 72—168 ч [Calabi P. et al., 1973].

Фаназил (сульформетоксин, сульфадоксин) — 6-сульфаниламидо-4,5-диметоксипиримидин — сульфаниламид сверхпродолжительного действия, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. При введении мышам высокий уровень свободного препарата в крови сохраняется в течение суток; хорошо проникает в органы и ткани, в том числе в мозг [Падейская Е. Н. и др., 1971].

После внутрижелудочного применения в дозе 200 мг/кг концентрации фаназила в крови, печени, легких, селезенке, почках, сердце, скелетных мышцах и головном мозге крыс на протяжении 48 ч равнялись 15,8—7,3; 13,6—6,7; 13,6—7,1; 10,7—4,6; 16,6—8; 11,6—5,6; 4—2,1 и 2,8—1 мг% [Бобров В. И., 1978]. При внутривенном введении фаназила в дозе 10 мг/кг концентрации его в крови кроликов в течение 4 ч снижались с 5,4 до 3,8 мг%, T_{50} % в крови составляло 9,6 ч, V_p 19,3 мл/г·100, $S_{пл}$ — 0,6 мг/мин [Бобров В. И. и др., 1978]. При однократном приеме внутрь в количестве 1,5 г терапевтические концентрации в крови определяются в течение недели [Падейская Е. Н., Полухина Л. М., 1971]. Максимальные концентрации фаназила в крови обнаруживаются у людей через 4 ч. Препарат длительно циркулирует в организме; T_{50} % в плазме равно 179 ч. В крови 5—17% фаназила ацетилируется в положении N_4 , 2—3% связывается с глюконовой кислотой, хорошо проникает в плевральную, синовиальную, асцитическую жидкости, проходит через гематоэнцефалический барьер при менингитах, проникает через плаценту. Связывается сывороткой крови человека на 92% [Бобров В. И., Яковлев В. П., 1978]. С мочой кроликов экскретируется 16,2% препарата, введенного внутривенно, 65% находится в моче в ацетилированной форме. Почечный клиренс равен 0,4 мл/мин [Бобров В. И. и др., 1978].

У людей с мочой выделяется 90% препарата, с экскрементами — 10%; 60—70% экскретируется в ацетилированной форме. Клубочковая фильтрация фаназила происходит медленно; в канальцах реабсорбируется 91—98%, что, по-видимому, и обуславливает длительную циркуляцию его в организме. Достаточные высокие концентрации препарата обнаруживаются в желчи [Падейская Е. Н., Полухина Л. М., 1971].

Сводные данные по фармакокинетическим параметрам некоторых сульфаниламидных препаратов пролонгированного действия представлены в табл. 52.

Салазосульфопиридин (сульфасалазин, салазопирин) — 4-[пиримидил-(2)-амидосульфони́л]-3'-карбоксо-4'-оксиазобензол — азо-

Таблица 52. Некоторые фармакокинетические параметры ряда сульфаниламидных препаратов длительного и сверхдлительного действия

Препарат	T _{50%} , ч	Связывание белка крови, %	Ацетилирование (%), в		Выведение	
			крови	моче	ч	%
Сульфанонометоксин	30	65—92	5	50	48—72	50
Сульфадиметоксин	25—67	90—99	5—15	10—25	48	50
Сульфапиридазин	19—55	73—90	2—25	21—74	48	43—50
Сульфален	51—77	33—48	1	45—77	24	12,7
Фаназил	78—200	90	5—10	30—60	192	33

соединение сульфапиридина с салициловой кислотой. Плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. В толстом кишечнике салазосульфапиридин расщепляется на сульфапиридин и 5-аминосалициловую кислоту, оказывающие противобактериальное и противовоспалительное действие. Сульфапиридин всасывается в кишечнике, а 5-аминосалициловая кислота выводится с фекалиями. У животных и у людей с мочой экскретируются небольшие количества салазосульфапиридина; препарат не выводится с фекалиями у крыс и лишь незначительные его количества обнаружены в фекалиях у 4 из 5 здоровых лиц [Perregogn M. A., Goldman P., 1973]. У больных, получавших ежедневно 4 г препарата, с мочой каждые сутки выводилось 1,7—10% неизмененного салазосульфапиридина, 80% метаболитов сульфапиридина и 34% ацетилированного производного 5-аминосалициловой кислоты. С фекалиями выделялось 5% принятого препарата в виде метаболитов сульфапиридина и 5-аминосалициловой кислоты; салазосульфапиридин в неизмененном виде в фекалиях не обнаружен [Schröder H., Campbell D. E. S., 1972]. Побочные реакции при применении салазосульфапиридина наблюдаются чаще у больных с феноменом медленного ацетилирования по сравнению с больными, у которых тип ацетилирования быстрый [Schröder H., Evans D. A. P., 1972]. У больных с феноменом медленного ацетилирования в крови наблюдаются большие количества неизмененного сульфапиридина и меньше его метаболитов — ацетилсульфапиридина, ацетилсульфапиридин-о-глюкуронида и глюкуронизированного сульфапиридина; у этих больных отмечается сниженное выведение с мочой салазосульфапиридина, сульфапиридина и их метаболитов.

Салазопиридазин — салицилазосульфаметоксипиридазин. Через 1, 2, 4, 6 и 24 ч после введения мышам внутрь салазопиридазина в дозе 500 мг/кг концентрация в крови свободного сульфапиридазина составляла 0,7; 4,3; 8,5; 5,4 и 0,7 мг/л; через 4 ч концентрация препарата в легких, печени, почках и мозге мышей составляла соответственно 2,1; 3,4; 1,4 и 0,6 мг/г·100 [Полухина Л. М. и др., 1978]. При лечении салазопиридазином больных

средние концентрации в крови при исследовании в течение 1—6 мес колебались от 17 до 40 мг/л (табл. 53).

У детей концентрация сульфациридазина в крови при лечении их салазопиридазином в дозе 0,5—1,2 г в сутки во время

Таблица 53. Уровень концентрации сульфациридазина в крови больных неспецифическим язвенным колитом после приема салазопиридазина¹

Доза в сутки, г	Сроки исследования от начала лечения, дни	Средняя концентрация сульфациридазина, мг/л
1,5—2,0	1	20 (2—24)
	6—9	33 (8—72)
	13—16	36 (следы—74)
	21—28	40 (следы—72)
0,5	1 мес	17 (0—42)
	2 »	21 (12—28)
	3 »	17 (0—3)
	6 »	35 (следы—68)

¹ По данным Е. Н. Падейской и Л. М. Полухиной (1974).

основного курса и в два раза меньшей дозе во время поддерживающего курса в большинстве случаев колебалась от 12 до 56—70 мг/л [Падейская Е. Н., Полухина Л. М., 1974].

Салазодиметоксин — салицилазосульфадиметоксин. Изучение фармакокинетики препарата, проведенное Е. Н. Падейской и Л. М. Полухиной (1974), показало, что концентрация свободного сульфадиметоксина в крови у мышей через 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения внутрь салазодиметоксина в дозе 500 мг/кг составляет 2,4; 5,1; 7,2; 6,3 и 1,6 мг%, а концентрации в легких, печени, почках и мозге (через 4 ч) — 0,7; 2,3; 0 и 0,1 мг%; через 24 ч в кале животных содержалось свободного сульфаниламида 472 мкг/г, общего сульфаниламида — 622 мкг/г. При лечении салазодиметоксином больных по 1 г 2 раза в сутки средние концентрации его в крови на протяжении 1 мес колебались от 6,8 до 9,4 мг%, а при лечении дозой 0,5 г 3—4 раза в сутки — от 4,3 до 5,4 мг% (табл. 54).

Фтазин-3-метокси-6-N-фталилсульфаниламидопиридазин — препарат типа фталазола, плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, где постоянно гидролизуеться с образованием свободного сульфациридазина. После приема фтазина по 2 г в сутки в течение 2 дней средняя концентрация свободного сульфациридазина в крови у больных в процессе лечения была 27 мг/л, через 1—3 дня после окончания лечения — 44 мг/л, в это же время средняя концентрация сульфациридазина в кале составляла 28 850 и 760 мг/л соответственно [Падейская Е. Н., Полухина Л. М., 1974].

Таблица 54. Уровень концентрации сульфадиметоксина в сыворотке крови больных неспецифическим язвенным колитом после приема салазодиметоксина¹

Доза в сутки, г	Сроки исследования от начала лечения, дни	Средняя концентрация сульфадиметоксина, мг/л
1,5—2,0	7	54 (0—108)
	14	43 (8—76)
	21	47 (12—110)
	28	47 (10—94)
1,0	7	89 (44—116)
	14	94 (52—120)
	21	65 (24—112)
	28	68 (54—76)

¹ По данным Е. Н. Падейской и Л. М. Полухиной (1974).

Сульфатуанол — N-(4,5-диметил)-2-оксазолил-(амидино)-сульфаниламид. Препарат плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. В опытах на различных животных было установлено, что после введения внутрь в крови и органах содержится только 10% препарата; такое же количество выводится с мочой и желчью. Основная часть препарата выводится через кишечник. Максимальные концентрации в сыворотке крови наблюдаются через 3½ ч, уменьшаясь наполовину через 7 ч. После повторных приемов сульфатуанола кумуляции в крови не наступает [Denk R. et al., 1973]. Концентрация препарата в сыворотке крови у детей после приема 100 мг/г составила 27 мг/л [Gladtke E., 1973]. За 72 ч с мочой выводится 5,5%, с фекалиями — 70% [Kühne J. et al., 1973]; у детей за 30 ч с мочой экскретировалось 8% [Gladtke E., 1973].

Сульфаметоксазол обычно применяется в комбинации с триметопримом. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Через 30 мин, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24 и 36 ч после однократного приема 800 мг сульфаметоксазола концентрация в плазме людей всего препарата составляла 2,5—14,8; 10,6—19,6; 30,8—52,6; 49,5—50,2; 41,2—56; 37,2—45,8; 25,2—33,4; 10,6—17,3 и 3,3—5 мкг/мл, T_{50%} в крови — 10,2—11,5 ч, объем распределения — 11 л. В отличие от быстрого всасывания элиминация из крови происходит длительно (более 36 ч). После повторного введения сульфаметоксазола с интервалом в 12 ч концентрация в крови всего препарата достигает постоянного уровня (50—60 мкг/мл) через 2—3 дня [Nolte H., Büttner H., 1974]. После внутримышечного введения препарата в дозе 20 мг/кг максимальные концентрации в крови определяются через 2 ч и находятся на уровне 70 мкг/мл, снижаясь к 8-му часу до 50 мкг/мл [Lazaro A. et al., 1978]. С мочой за сутки выводится 50—60% сульфаметоксазола [Kremers P. et al., 1974]. Почечный клиренс препарата равен 10 мл/мин [Parsons P. L. et al., 1976].

Нитрофураны

Фурадонин (нитрофурантонин, фурадантин)-N-(5-нитро-2-фурфурилиден)-1-аминогидантонин — после применения внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и быстро выводится. После приема 100 мг микрокристаллического или макрокристаллического фурадонина максимальные концентрации в крови людей (2,31 и 0,78 мкг/мл) определялись через 65 и 126 мин, $T_{50\%}$ равно 33 и 73 мин, $S_{кр.}$ — 4,4 и 2,21 мкг/мл в час [Bгон J. et al., 1979].

Препарат быстро выделяется с мочой в большом количестве.

После однократного введения внутрь в дозе 2,5 мг/кг концентрация препарата в моче у крыс на протяжении 24 ч колебалась от 130 до 7 мкг/мл; за 24 ч с мочой выводилось 29% [Brühl P. et al., 1973]. Выведение фурадонина с мочой у крыс после применения внутрь, ректально и внутривенно составляет соответственно 15,8—29,2; 18—27 и 8,2—28% в зависимости от дозы [Veronese M. et al., 1974]. В интервалы времени 0—1, 1—3, 3,5, 5,7, 7—9 и 9—24 ч после однократного приема внутрь 100 мг фурадонина концентрация в моче у людей составляла соответственно 0,73; 67,67; 107,85; 71,99; 37,47; и 1,19 мкг/мл [Brühl P. et al., 1973]. После приема микрокристаллического или макрокристаллического фурадонина препарат выводился с мочой в количестве 70,1 и 34,1% [Bгон J. et al., 1979]. При приеме внутрь 300—400 мг препарата средние концентрации в моче в течение первых 6 ч составляли 100—500 мкг/мл; 50% фурадонина выделяется с мочой в неизменном виде, а 50% в виде неактивных метаболитов; 17% препарата экскретируется почками с помощью клубочковой фильтрации, 83% — канальцевой секреции [Drews J., 1972]. С целью замедления всасывания и снижения концентраций фурадонина в крови (при явлениях непереносимости) использовали макрокристаллическую лекарственную форму препарата. С мочой у здоровых испытуемых экскреция макрокристаллического фурадонина задерживалась, но концентрация в моче была достаточно высокой (до 160 мкг/мл); у больных с заболеваниями почек концентрация в моче была в несколько раз ниже — до 40 мкг/мл [Laidis J., 1971].

Фурадонин в больших количествах выводится с желчью. В опытах на собаках было показано, что после внутривенного введения в дозе 1,5—24 мг/кг концентрация в желчи через 10—15 мин достигала 697,1 мкг/мл и более чем в 200 раз превышала концентрацию в крови. За 6 ч с желчью выводилось 16,5—22,6% (50% от этого количества выделялось в течение первых 30 мин), а с мочой — 24,1—36,2% [Conklin J. D., Wagner D. L., 1971].

Фурадонин проникает через плаценту. В первую половину беременности содержание препарата в тканях плода и плаценте

было выше, чем в крови матери; у беременных концентрация фурадонина в крови и моче была выше, чем у небеременных [Amon K. et al., 1972].

Нифурпипон — 5-нитро-2-фуральдегид-N-метил-N-пиперазин-ацетгидразон — водорастворимое нитрофурановое производное, близкое по спектру действия и активности фурадонину. Нифурпипон всасывается в желудочно-кишечном тракте, преимущественно в тонком и толстом кишечнике. После однократного введения внутрь крысам (20 мг/кг), кроликам (20—100 мг/кг) и собакам (5—10 мг/кг) с мочой экскретировалось соответственно 20, 10 и 10% от введенной дозы. При ректальном применении у крыс с мочой выводилось около 10% [Massarini E. et al., 1971]. По данным M. Veronese с соавт. (1974), после внутривенного введения через почки у крыс выводилось от 24 до 38%, после введения внутрь — 11,8—26,3%, после ректального применения — 24—27% препарата. Концентрация нифурпилона в моче у здоровых испытуемых, получивших препарат в количестве 100 мг, колебалась в первые 2 ч от 40,8 до 159,7 мкг/мл [Fontani F. et al., 1972]. В первые 6 ч с мочой экскретировалось 27% принятого внутрь препарата [Massarani E. et al., 1971].

Нифуратель — N-(5-нитро-2-фурфурилен)-3-амино-5-метилмеркаптометил-2-оксазолидипон. Через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 ч после однократного приема нифурателя в количестве 400 мг средние концентрации в моче у людей составляли соответственно 0,5; 0,75; 0,4; 0,3; 0,1 и 0,2 мкг/мл; после повторного приема (5 раз по 400 мг с 4-часовым интервалом) — 1,8; 1,8; 1,1; 0,8; 0,5 и 0,3 мкг/мл. Ни у одного из больных препарат не был обнаружен в крови.

Фурагин растворимый (солафур) растворим в воде, в связи с чем применяется парентерально. При внутривенном и внутривенном введении фурагина кроликам в дозе 20 мг/кг концентрации в крови, моче и внутренних органах находились на уровне бактериостатических для большинства гноеродных микробов; наиболее высокие концентрации обнаруживались в моче и паренхиме почек [Фриш Э. О., Якобсон Л. Г., 1970]. После внутривенного введения в моче у собак содержится в концентрациях, достаточных для бактериостатического действия [Заева С. П. и др., 1968].

Другие синтетические препараты

Триметоприм — 2,4-диамино-5-(3,4,5-триметоксибензил)-пиримидин — синтетический препарат, обладающий широким спектром противобактериального действия.

Триметоприм хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта: T_{50} % у крыс составляет 18 мин. Содержание препарата в крови и тканях достигает максимальной величины через 20 мин. Наиболее высокие концентрации обнаружены в почках

и печени, более низкие — в легких и селезенке и самые низкие — в ткани мозга [Meshi T., Sato G., 1973]. Хорошее всасывание триметоприма из желудочно-кишечного тракта отмечено и у людей. Через 1, 2, 4, 8 и 12 ч после однократного приема препарата в дозе 160 мг концентрация его в сыворотке крови исследуемых составляла соответственно 1,26; 1,27; 1,09; 0,85; 0,62 мкг/мл, $T_{50\%}$ — 9 $\frac{1}{2}$ ч, площадь, ограниченная кривой концентрации в крови, — 11,9 мкг/мл в 1 час [Hamilton-Miller J. M. T., Brumfitt W., 1976]. После 4-разового приема по 200 мг концентрация препарата в крови колебалась от 3 до 8 мкг/мл [Drews J., 1972]. После однократного внутримышечного введения триметоприма в дозе 4 мг/кг максимальную концентрацию в плазме (3 мкг/мл) определяют через 40 мин, снижающуюся к 8-му часу до 2 мкг/мл [Lazaga A. et al., 1978]. Содержание триметоприма в мокроте у больных с обострением хронического бронхита достигает 4,51 мкг/мл при концентрации в крови 2,59 мкг/мл [Hughes D. T. D., 1973]. Использование триметоприма у больных после торакотомии показало, что содержание препарата в неизменной легочной ткани (2—33,9 мкг/г) и в патологически измененной легочной ткани (3,6—42 мкг/г) было соответственно в 3 $\frac{1}{2}$ и 5 раз выше, чем в крови. Концентрация в мышечной ткани (0,5—13,2 мкг/г) в большинстве случаев была той же, что и в крови [Hansen I. et al., 1973]. Содержание триметоприма в жидкости предстательной железы было в 2—3 раза выше, чем в крови [Reeves D. S., Ghilchik M., 1970]. Концентрация препарата в спинномозговой жидкости у больных с неизменными мозговыми оболочками составляет 34 и 25% от концентрации его в крови после внутривенной инфузии и приема внутрь соответственно [Svedhem A., Iwarson S., 1979]. Триметоприм связывается белками сыворотки крови на 42% [Fukaya K. et al., 1973].

В значительных количествах препарат выводится с мочой. За 72 ч у крыс с мочой экскретировалось около 85% введенной дозы [Meshi T., Sato G., 1973]. Концентрация препарата в моче у людей колеблется от 70 до 240 мкг/мл [Fukaya K. et al., 1973], достигая максимальных цифр через 2—6 ч. С мочой у людей триметоприм экскретируется в количестве 25—80% [Drews J., 1972; Fukaya K. et al., 1973; Hamilton-Miller J. M. T., Brumfitt W., 1976]. Почечный клиренс препарата составляет 45 мл/мин [Parsons P. L. et al., 1976]. В фекалиях концентрация препарата колеблется в пределах 5—150 мкг/г [Fukaya K. et al., 1973].

Триметоприм метаболизируется в организме. Пути биотрансформации препарата: О-деметилирование, N-окисление, α -гидроксилирование и соединение с глюкуроновой кислотой [Meshi T., Sato G., 1973]. Из мочи крыс, собак и людей были выделены 4 метаболита: 2,4-диамино-5-(4-окси-3,5-диметоксибензил)-пиримидин; 2,4-диамино-5-(оксибензил-3,4,5-триметокси)-пиримидин;

2,4-диамино-5-(3,4,5-триметоксибензил)-пиримидин-1-оксид; 2,4-диамино-5-(3-окси-4,5-диметоксибензил)-пиримидин; фенольные метаболиты выводятся главным образом в форме глюкуронидов [Schwartz D. E. et al., 1970].

Налидиксовая кислота (неграм, невигамон) — 1-этил-7-метил-4-он-1,8-нафтиридина-3-карбоновая кислота — синтетический противобактериальный препарат, активный в основном в отношении различных грамотрицательных бактерий.

Налидиксовая кислота хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Обладает незначительным проникновением в ткани. В опытах на собаках и обезьянах показано, что при длительном применении кумуляции препарата в органах не наблюдается. Практически во всех органах и тканях концентрация налидиксовой кислоты была ниже, чем в крови; наиболее высокое содержание препарата отмечается в почках, наиболее низкое — в мозге.

У людей налидиксовая кислота из желудочно-кишечного тракта всасывается хорошо. После однократного приема внутрь 1 г максимальная концентрация в крови определяется через 2 ч и составляет 47,2 мкг/мл [Rohwedder H. J. et al., 1970]. По данным Р. Grühl с соавт. (1973), в течение 2 ч (от 20 до 130 мин) после приема концентрация налидиксовой кислоты в крови превышала 25 мкг/мл, причем 80% этого количества составляли биологически активные формы препарата и его метаболитов. T_{50} препарата в крови равно 90—100 мин [Grühl P. et al., 1973]. У детей после приема налидиксовой кислоты в дозе 20 мг/кг максимальная концентрация в крови составляла 65,8—85 мкг/мл, причем чем меньше был возраст детей, тем более высокие концентрации препарата содержатся в крови; объем распределения веществ был практически одинаковым у детей и взрослых—19,9—26,6% [Rohwedder H. J. et al., 1970]. Препарат связывается белками сыворотки крови на 70—90% [Drews I., 1972].

Налидиксовая кислота в больших количествах выделяется с мочой. Концентрации препарата у мышей через 30, 60 и 90 мин после введения в дозе 20 мг/кг составляли менее 1000, 212 и 5,8 мкг/мл соответственно [Wick et al., 1973]. В моче у людей, получивших налидиксовую кислоту в количестве 1 г, максимальную концентрацию (2200 мкг/мл) определяли через 3 ч. Биологически активные формы составляют 10% от этого количества [Grühl P. et al., 1973]. В первые 6 ч после приема 1 г средняя концентрация биологически активного материала в моче составляла 250 мкг/мл, через 12—24 ч — 3,2—45 мкг/мл [Drews J., 1972]. За сутки с мочой экскретируется 80—90% [Drews J., 1972; Grühl P. et al., 1973]. Применение бикарбоната натрия повышает уровень препарата в моче. У детей в возрасте в 1—3 года скорость выведения препарата почками практически не отличается от таковой у взрослых; более низкая константа элиминации наблюдается у новорожденных и детей до 1 года

[Rowwedder H. J. et al., 1970]. При нарушении функции почек концентрация налидиксовой кислоты в крови повышается, а в моче снижается [Drews J., 1972].

Налидиксовая кислота быстро биотрансформируется в организме; этот процесс начинается сразу после всасывания препарата. Из многочисленных метаболитов только оксиналидиксовая кислота обладает противобактериальной активностью. Общая экскреция налидиксовой кислоты и ее метаболитов с мочой у людей колеблется от 50 до 100%, в том числе экскреция налидиксовой кислоты составляет 0,5—5%, ее метаболитов — 7-оксиметил-налидиксовой кислоты — 2,5—6%, глюкуронида налидиксовой кислоты — 24—80%, глюкуронида 7-оксиметил-налидиксовой кислоты — 11—26% [Graber H. et al., 1976].

Налидиксовая кислота содержится в терапевтических концентрациях в печеночной желчи при нормальной функции печени и при печеночной недостаточности, а также при частичной блокаде желчных путей.

Пиромидиевая кислота — 5,8-дигидро-8-этил-5-оксо-2-пирролидино-пиридо (2,3-d) пиримидин-6-карбоновая кислота — синтетический препарат, по спектру противобактериального действия близок к налидиксовой кислоте.

Пиромидиевая кислота достаточно хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная радиоактивность у мышей, получивших ^{14}C -пиромидиевую кислоту, наблюдалась через 30 мин и 1 ч после введения, снижалась к 6-му часу и почти полностью исчезала через 24 ч. Высокая радиоактивность обнаружена в желудке, кишечнике, мочевом пузыре, почках и печени, низкая — в мозге [Shimizu M. et al., 1970]. При введении крысам внутрь 100 мг/кг в крови на протяжении 6 ч держалось 12—6 мкг/мл препарата; максимальные количества его в желудке составляли 174 мкг/г, в тонкой кишке — 125 мкг/г, в толстой — 68 мкг/г, печени — 4,5 мкг/г, почках — 4,9 мкг/г [Shimizu M. et al., 1971].

После приема внутрь 500 мг пиромидиевой кислоты в крови у здоровых испытуемых в течение 6 ч содержалось от 3,2 до 2,6 мкг/мл ее [Kitagawa M. et al., 1971]. После приема 1000 мг максимальной концентрации препарата в крови составляла 4—13,2 мкг/мл [Shimizu M. et al., 1970]. После приема равных доз концентрация в крови пиромидиевой кислоты была несколько ниже, чем концентрация налидиксовой кислоты [Shimizu M. M. et al., 1971]. Концентрация пиромидиевой кислоты в сыворотке крови рожениц была значительно ниже, чем в крови у небеременных женщин. Содержание в пуповине составляло 73,3%, а в плаценте — 33,8% от содержания в крови матери; в амниотической жидкости и в молоке препарат определялся в незначительных количествах [Miyakami A. et al., 1971].

Пиромидиевая кислота в небольших количествах выводится с мочой. За 24 ч у крыс через почки экскретировалось 6% от

введенной дозы [Shimizu M. et al., 1970, 1971]. Экскреция пиромидиевой кислоты с мочой у людей составляет 4—15%. Степень выведения с мочой пиромидиевой кислоты была примерно такой же, что и налидиксовой кислоты. Концентрация препарата в моче достигает 300 мкг/мл.

Часть принятого препарата выводится с желчью, у крыс после введения внутрь 100 мг/кг концентрация препарата в желчи на протяжении 6 ч колебалась от 270 до 150 мкг/мл; за 6 ч с желчью экскретировалось 3,5% [Shimizu M. et al., 1970]. Через 4 ч после приема внутрь 1500 мг препарата содержание его в желчи было в 30 раз выше, чем в крови; билиарная экскреция тормозилась при нарушении функции печени [Shimizu M. et al., 1971].

Пиромидиевая кислота подвергается в организме биотрансформации. Пути метаболизма препарата включают гидроксилирование в пирролидиновом кольце до получения 2- и 3-оксипроизводных метаболитов (M-II и M-V). Метаболит M-II далее превращается в соответствующее производное γ -аминomásляной кислоты (M-IV) и 2,5-диоксипирролидинпроизводное (M-VI), которое далее метаболизирует до 2-амино-пиридопиримидинкарбоновой кислоты (M-III). Пиромидиевая кислота и метаболиты M-II, M-III, M-IV и M-V частично экскретируются в виде соответствующих глюкуроидов.

В моче у людей обнаружены (в порядке снижения количества): метаболиты M-V, M-IV, M-III, M-II, пиромидиевая кислота, в желчи — пиромидиевая кислота, метаболиты M-V, M-IV, M-III, M-II, в крови — пиромидиевая кислота, метаболиты M-II, M-V, M-IV, M-III. Глюкуроиды пиромидиевой кислоты и метаболитов M-V, M-III, M-II и M-IV обнаружены в моче и не содержались в других субстратах. Метаболиты M-III и M-IV не обладали противобактериальной активностью [Sekine Y. et al., 1976].

Оксолиновая кислота — 5-этил-5,8-дигидро-8-оксо-1,3-диоксо-ло-(4,5g)-хинолин-7-карбоновая кислота — синтетический препарат широкого спектра действия с более выраженной активностью в отношении грамположительных бактерий.

Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь: максимальные концентрации в крови (0,9—6,1 мкг/мл) больных при введении по 750 мг определялись через 2 ч; при повторном введении препарата отмечается нарастание концентрации его в крови. Концентрация препарата в моче у больных колебалась от 15 до 155 мкг/мл [Madsen P. I., Rhodes P. R., 1971]. При приеме внутрь ^{14}C -оксолиновой кислоты в капсулах по 1 г за 24 ч с мочой выделялось 42,7%, а за 48 ч — 66,7% радиоактивности. При хроматографическом исследовании в моче у людей обнаружено 8 различных радиоактивных метаболитов и 2 метаболита, обладающих противобактериальной активностью. Основная часть оксолиновой кислоты выделяется с мочой в виде глюкуроида оксолиновой кислоты или в виде глюкуроидов

производных оксолиновой кислоты. В свободном виде за 6 ч экскретируется 1,4% оксолиновой кислоты [Dicarbo F. J. et al., 1968].

Хиноксидин и диоксидин — производные ди-N-оксихиноксалина — синтетические противобактериальные препараты.

Хиноксидин-1,4-ди-N-окись-2,3-бис-(ацетоксиметил)-хиноксалина достаточно хорошо всасывается в кровь после введения внутрь.

При подкожном и внутрижелудочном введении хиноксидина в дозе 100 мг/кг концентрации диоксидина в плазме мышей в течение 3 ч равнялись 32,5—2 и 35,3—1,4 мкг/мл; при введении внутрь в дозе 500 мг/кг и подкожно в дозе 100 мг/кг диоксидин определялся в моче животных в течение 6 ч в концентрациях 14300—4100 и 2900—200 мкг/мл [Падейская Е. Н. и др., 1978]. Изучение кинетики бактериостатических титров крови после введения крысам внутрь 200 мг/кг показало, что бактериостатические концентрации в крови создаются через 1 ч, поддерживаются на одинаковом уровне до 3 ч, снижаются к 6 ч и не определяются через 8 ч. После внутрибрюшинного введения препарата в той же дозе бактериостатические концентрации в крови создаются через 1 ч (среднее значение бактериостатического титра равно 2,1), к 6 ч этот показатель снижается до 1,4; противобактериальная активность крови теряется к 8 ч. Средний бактериостатический титр мочи, собранной в интервалы 0—1, 0—2, 0—3 и 0—6 ч, составляет соответственно 25,7; 63,1; 134,9 и 89,1; в интервалы 24—26 и 30—32 ч — 1,6 и 1,4. Предполагается возможность биотрансформации хиноксидина до активного метаболита. При приеме больными хиноксидина в количестве 250 мг кровь и моча приобретали бактериостатические свойства через 1 ч; в крови эффект сохранялся до 5, а в моче до 9 ч [Рудзит Э. А. и др., 1973].

Диоксидин-1,4-ди-N-окись-2,3-бис(оксиметил)-хиноксалина по фармакокинетическим свойствам близок хиноксидину. После внутрибрюшинного, внутривенного, подкожного и внутрижелудочного введения диоксидина в дозе 100 мг/кг концентрации в плазме мышей на протяжении 4 ч составляли соответственно 104—1; 87—0,9; 82—0,8 и 58—2,9 мкг/мл; $T_{50\%}$ в крови колеблется от 39 до 83 мин. После внутрибрюшинного введения диоксидин содержался в течение 3 ч в легких в концентрации 84—5,8 мкг/г, в почках — 78—5,6 мкг/г; в ткани мозга мышей он определялся в течение 2 ч в концентрации 33—13 мкг/г. При введении диоксидина мышам внутрь в дозах 500 и 200 мг/кг концентрации в моче в течение 7 ч составляли 14 600—1500 и 21 100—400 мкг/мл, а при подкожном введении в дозе 500 и 100 мг/кг концентрации в течение 6 ч равнялись 20 000—1800 и 6400—100 мкг/мл [Падейская Е. Н. и др., 1978]. Препарат создает бактериостатические концентрации в крови крыс через 30 мин после внутрибрюшинного введения в дозе 200 мг/кг (бак-

термостатический титр крови 2—4); через 1 ч бактериостатический титр несколько снижается, а к 6 ч противобактериальные свойства крови теряются. После введения диоксидина внутри кинетика бактериостатических титров крови сходна с картиной, полученной после аналогичного применения хиноксидина. Через интервалы 0—1, 0—2, 0—3 и 0—6 ч после введения диоксидина внутри средний титр мочи крыс равен соответственно 89,1; 95,5; 95,5 и 102,3; в более отдаленные сроки (24—26 и 30—32 ч) титр мочи снижался до 5,2 и 1,4. Показатель выведения диоксидина с мочой после введения крысам внутри равен 10—15%, а после внутрибрюшинного введения — 25—30% [Рудзит Э. А. и др., 1973].

Глава 10

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Особенности требований, предъявляемых к фармакокинетическим свойствам противотуберкулезных средств, определяются спецификой течения туберкулезной инфекции и характером сопровождающих ее поражений. Важную роль в этом случае играет повышенная способность препаратов проникать из крови в пораженные ткани, особенно с нарушенной или полностью отсутствующей васкуляризацией. Достижение противобактериального действия в условиях обширных казеозных очагов возможно лишь для веществ, обладающих высокими диффузионными свойствами. Частое при туберкулезной инфекции поражение костей делает необходимым проникновение препаратов в костную ткань. Лечение специфических менингитов может быть успешным лишь при условии легкого преодоления химиотерапевтическими соединениями гематоэнцефалического барьера.

В связи с продолжительностью медикаментозной терапии туберкулеза возможность амбулаторного лечения и желательность освобождения больных от частых инъекций требуют разработки лекарственных форм, пригодных для введения внутрь и обладающих способностью удовлетворительно всасываться в кровь из желудочно-кишечного тракта.

Фармакокинетические свойства некоторых противотуберкулезных препаратов (стрептомицин, рифампицин, комбинированные препараты) приводятся в других главах.

Антибиотики

Циклосерин (D-циклосерин) хорошо всасывается в кровь из желудочно-кишечного тракта. В опытах на экспериментальных животных (крысы, собаки, обезьяны) показано достаточно быстрое появление антибиотика в крови, концентрация

которого в течение нескольких часов находилась на высоком уровне.

Клинические исследования показали, что максимальная концентрация антибиотика в крови создается через 1—4 ч. После приема 250 мг средняя концентрация в крови через 1 ч составляет 25 мкг/мл, через 3 ч — 47,8 мкг/мл, через 6 ч — 20,6 мкг/мл и через 12 ч — 5,6 мкг/мл [Каграманов А. И. и др., 1969]. T_{50} концентрации циклосерина в крови равно 15,8—25,1 ч [Zitkova L., Tousek J., 1973]. При длительном введении возможна некоторая кумуляция препарата. Он легко проникает во все органы, ткани и жидкости организма, в том числе и в спинномозговую жидкость.

Циклосерин выводится с мочой у различных видов экспериментальных животных в количестве 30—80%. Почечный клиренс препарата у кроликов равен 0,45 мл/мин. Препарат выводится с помощью клубочковой фильтрации. По данным L. Zitkova, J. Tousek (1974), за 30 ч с мочой у больных выводилось 38,3—33,3% принятой внутрь дозы.

Внепочечное очищение организма от циклосерина происходит главным образом за счет разрушения препарата. Конечными продуктами разрушения циклосерина в организме являются серин, азот и аммиак.

Теризидон — синтетический препарат, полученный путем конденсации циклосерина и терефталальдегида. По своей структуре является 4,4-р-фенилен-бис-(метиленамино)-бис-4-изоксазолоним. Менее токсичный, он оказывает тот же терапевтический эффект, что и циклосерин. Кроме того, теризидон лучше циклоэферина всасывается из желудочно-кишечного тракта и создает более высокие концентрации в крови, особенно у лиц пожилого возраста. T_{50} % концентраций теризидона в крови составляет 20,9—33,1 ч. За 30 ч с мочой экскретируется 38,3—46%, причем медленнее экскретируется у людей пожилого возраста [Zitkova L., Tousek J., 1974].

Флоримицин (виомицин) применяют парентерально. Изучение циркуляции флоримицина показало, что после внутримышечного введения в дозе 20 000 ЕД/кг концентрация его в воротке крови крыс через 1½—2 ч составляет 34,6—0,4 мкг/мл, в почках — 63,2—4,6 мкг/г, легких — 5,9—0,5 мкг/г, бронхах — 20,7—0,4 мкг/г; после внутривенного введения — соответственно 42—0,9 мкг/мл, 92—7,2; 20,8—0,7 и 32,4—0,41 мкг/г; после эндобронхиального введения — 21,3—0,4 мкг/мл, 22,2—2, 123—167 и 68,8—0,9 мкг/г [Пугачев В. С., Лысюк М. Д., 1972].

Высокие концентрации флоримицина в крови у людей наблюдались после внутримышечного введения препарата. Максимальные концентрации в крови достигаются через 1—2 ч; препарат определяется в крови на протяжении 24 ч. Антибиотик обнаруживается в спинномозговой, в плевральной и асцитической жидкостях в количестве 10% от содержания в крови.

Флоримицин в больших количествах выводится с мочой (до 100%) путем клубочковой фильтрации.

Капреомицин — пептидный антибиотик, полученный из культуральной жидкости *Str. capreolus*. В состав капреомицина входят аминокислоты аланин, серин, β -лизин, α -(2-иминогексагидро-4-пиримидил)-глицин, а также α,β -диаминопропионовая кислота. По структуре препарат сходен с флоримицином. Капреомицин не всасывается при приеме внутрь.

Максимальные концентрации в сыворотке крови достигаются через 1—2 ч и составляют 26 мкг/мл после внутримышечного введения 1 г антибиотика [Zwolsky-Kwick Z., 1969]. Через 6 ч уровень его снижается до 6 мкг/мл. К 24-му часу наблюдения в сыворотке крови обнаруживаются лишь следы препарата. T_{50} % концентраций капреомицина в крови 12 ч. При введении антибиотика (в дозе 1 г в сутки) людям с нормальной функцией почек он не кумулируется даже при длительном применении.

Большая часть капреомицина выделяется с мочой в неизменном виде. Метаболиты этого антибиотика не обнаружены.

Ливидомицин — антибиотик, полученный из *Str. lividus*. Хорошо всасывается в кровь после внутримышечного введения: через 30 мин, 1, 2, 4, 8 и 12 ч после инъекции 350 мг концентрация в крови больных составляла 9,15; 10,75; 10,87; 10,4; 2,42 и 0,91 мкг/мл, а после инъекции 500 мг — 11,1; 16,1; 13,5; 8,3; 2,3 и 1 мкг/мл; T_{50} % в крови — 140—160 мин. У больных с нарушенной функцией почек отмечено замедление элиминации антибиотика из организма. За сутки с мочой выводится от 56 до 100% [Soussy C. J. et al., 1975]. Связывание ливидомицина белками крови не превышает 10%. Метаболитов в моче не обнаружено.

Синтетические препараты

Изониазид — гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК, тубазид). В настоящее время хорошо изучены пути химических превращений в организме, разработаны оптимальные схемы их применения, позволяющие поддерживать в крови больных с различной скоростью ацетилирования необходимый для терапевтического эффекта уровень. В последнее время появились сообщения о некоторых новых фармакокинетических особенностях препаратов этой группы.

При исследовании содержания изониазида в резецированных легких у больных туберкулезом установлено, что после приема 0,6 г максимальное содержание в очаге поражения составляло 6,4 мкг/г, снижаясь к 24 ч до 0,4 мкг/г и меньше (в крови через 2—2,5 ч препарат содержался в концентрации 3,2—6,4 мкг/мл, через 24 ч — не обнаруживался). При введении изониазида ультразвуковым аэрозолем препарат определялся в участках здорового легкого через 1, 3, 6, 12, 24 и 48 ч в концентрациях 128—

256, 64—128, 32—64, 16—32, 4—8 и 0,5—2 мкг/г, в стенке очага поражения — 16—32, 8—16, 4—8, 2—4, 1—4, 0,25—2 мкг/г, в крови — 6,4—12,8; 3,2—6,4; 1,6—3,2; 0,8—3,2; 0,4—1,6 и 0,2—0,8 мкг/мл [Семенова Е. В., 1977]. Среди больных туберкулезом легких с резецированным желудком в 45,4% случаев (при 7,5% в контроле) встречаются лица с высокой скоростью ацетилирования изониазида. В группе людей, страдающих туберкулезом легких и язвенной болезнью в стадии ремиссии, они составляют всего 7,2%. С указанными различиями коррелирует содержание активного препарата в крови больных максимальные концентрации, достигающиеся во всех случаях через 1 ч после приема внутрь 0,45 г изониазида у больных с резецированным желудком, обострением язвенной болезни и с язвенной болезнью в стадии ремиссии, составляют соответственно 0,48; 0,81 и 1,72 мкг/мл (последний уровень близок к нормальному). Через 6 ч отмечается уменьшение концентраций вдвое во всех 3 группах больных.

Выявленные различия определяются нарушением всасывания препарата, что подтверждается данными изучения почечной экскреции изониазида и его метаболитов с мочой [Михайлова Э. С. и др., 1974].

Концентрация изониазида в организме зависит в значительной степени от способности больного инактивировать препарат. Инактивация изониазида осуществляется путем ацетилирования азота гидразиновой группы с образованием ацетилизониазида и путем гидролиза с образованием изоникотиновой кислоты и гидразина, который в дальнейшем превращается в аммиак. Помимо гидролиза, возможно окисление изониазида с образованием изоникотиновой кислоты и азота. В результате биотрансформации 48—71% изониазида теряет активность и выводится в виде метаболитов [Козулицына Т. И., Коротаев Г. А., 1980].

Характер лекарственной формы изониазида может существенно влиять на его фармакокинетические параметры. Применение альмагеля А (этиловый эфир ПАБК+гель окиси алюминия) одновременно с изониазидом практически не изменяет всасывания последнего из желудочно-кишечного тракта людей и кроликов, но содержание изониазида в сыворотке крови через 3 ч после приема комбинированного препарата превышает уровень, наблюдаемый после введения одного изониазида [Dimitrov D. et al., 1973].

В определенной степени кинетика содержания изониазида в крови может зависеть от присутствия других препаратов. Так, его связывание белками сыворотки крови человека уменьшается при одновременном введении салицилата и ПАСК в дозах, создающих концентрации в крови около 50—100 мкг/мл [Mattila M. et al., 1972].

Изониазид-SA — новый препарат, содержащий обычный изониазид (37%) и изониазид, связанный с веществами, тормозя-

щими его поступление из желудочно-кишечного тракта в кровь. В наблюдениях на людях, скорость ацетилирования препарата у которых различна, показана одинаковая полнота всасывания изониазида и изониазида-SA (в пределах 82—88%) после приема внутрь в дозах 10—30 мг/кг. При равных условиях изониазид-SA создает в большинстве случаев меньший уровень гидразида изоникотиновой кислоты в сыворотке крови, чем изониазид. Даже в относительно больших дозах изониазид-SA не оказывает побочного действия [Eidus L. et al., 1973].

Этамбутол (диамбутол) представляет собой правовращающий изомер 2,3-(этилендиминно)-ди-1-бутанол дигидрохлорид. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в сыворотке крови здоровых лиц достигается через 2—3 ч после приема внутрь 25 мг/кг препарата и составляет в среднем 2 мкг/мл. Через 10 ч уровень его снижается до 0,4 мкг/мл. У больных туберкулезом легких после приема 10 мг/кг ($1/2$ суточной дозы) максимальный уровень этамбутола определяется также через 2—3 ч. Он несколько превышает концентрацию препарата у здоровых лиц и колеблется в пределах 2—8 мкг/мл, к 6-му часу снижается до 2—3 мкг/мл, к 9-му составляет менее 2 мкг/мл. Увеличение разовой дозы до 20 мг/кг (суточная доза) приводит к заметному повышению максимальной концентрации (до 3—16 мкг/мл), через 12 ч антибиотик еще содержится в крови в пределах 2—6 мкг/мл. Даже через 24 ч у $2/3$ больных, принимавших препарат в указанной дозе, в крови определяется 2—3 мкг/мл [Гинзбург Т. С., Бялик И. Б., 1971]. По данным В. Н. Адамович с соавт. (1974), после однократного приема этамбутола в дозе 25 мг/кг концентрация его в крови у больных через 3, 6, 12 и 24 ч составляла соответственно 12,29; 6,08; 3,7 и 1,32 мкг/мл.

Через 2 ч после 30-минутной внутривенной инфузии этамбутола в суточной дозе 1 г (около 15 мг/кг) его уровень в плазме крови достигает 18 мкг/мл. При удлинении времени внутривенного вливания препарата до 2—3 ч его концентрация значительно ниже—8,1 мкг/мл [Marin I., Voinescu R., 1973]. Т_{50%} этамбутола в крови при приеме внутрь в дозе 25 мг/кг составляет около 4 ч.

За сутки с мочой выделяется 46%, а с фекалиями за 36 ч наблюдения—9,1% [Dume T. et al., 1971]. По данным S. Strauss, F. Erhardt (1970), за сутки с мочой выводится свыше 60% препарата, который экскретируется главным образом путем клубочковой фильтрации. У больных с туберкулезным поражением почек и нарушением их функции после приема 9—25 мг/кг выделяется такое же количество этамбутола, что и у больных с нормальной функцией почек. Кумуляции препарата не отмечается. У больных после двусторонней нефрэктомии или с тяжелой почечной недостаточностью длительность циркуляции этамбутола несколько удлиняется по сравнению с таковой у здоровых

лиц даже в условиях применения гемодиализа [Dume T. et al., 1971].

Химические превращения этамбутола в организме не играют существенной роли в процессах его элиминации. У человека и собак он лишь на 5—15% подвергается окислительному превращению в соответствующую дикарбоновую кислоту через образование диальдегида. Все образующиеся метаболиты не обладают противомикробной активностью. Несимметричные окислительные продукты, по-видимому, не образуются. Большая часть введенного в организм этамбутола (85—95%) выделяется в течение 24 ч в неизменном виде [Dume T. et al., 1971].

Этионамид — 2-этил-4-тиокарбамоил-4-пиридин. Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, достигая максимальных концентраций в крови через 2—4 ч. При использовании таблеток с покрытием всасывание этионамида замедляется. Препарат хорошо проникает в различные органы и ткани. С мочой экскретируется до 30% препарата, причем менее 10% в неизменном виде. Этионамид в значительных количествах инактивируется в печени и почках [Козулицына Т. И., Коротаев Г. А., 1980].

Пиразинамид является амидом пиразинкарбоновой кислоты. Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальные концентрации в крови определяются через 1—3 ч. Отмечается длительная циркуляция в организме.

ПАСК — парааминосалициловая кислота. Максимальные концентрации препарата в крови после приема внутрь определяются через 2 ч; к 8 ч концентрация в крови резко снижается, а через 24 ч препарат в крови не определяется. Высокие концентрации ПАСК в крови наблюдаются после внутривенного введения, однако и в этом случае препарат через 24 ч не обнаруживается в крови. Не выявлено кумуляции препарата при длительном применении. Концентрации ПАСК в крови больных в значительной мере определяются степенью его инактивации в организме. Суточная экскреция с мочой составляет 50—100%, причем в активной форме выводится 10—50%, в ацетилированной форме — 2,5—58%, в виде глицин-ПАСК — 1,75—33% [Козулицына Т. И., Коротаев Г. А., 1980].

Глава 11

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Как и в отношении противобактериальных препаратов, фармакокинетические свойства противогрибковых средств в значительной степени определяют их терапевтическую цен-

ность. Так, эффективными при глубоких микозах могут быть лишь вещества, хорошо всасывающиеся в кровь из места введения, легко проникающие из крови в пораженные ткани, выводящиеся или разрушающиеся в организме до неактивных метаболитов и др. С другой стороны, для противогрибковых средств, применяемых для лечения поверхностных поражений, хорошая всасываемость с места нанесения в кровь является нежелательной как с точки зрения необходимости поддержания эффективных концентраций в очаге инфекции, так и по токсикологическим соображениям.

Антибиотики

Нистатин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, с кожи и слизистых оболочек. Принятый внутрь, он почти целиком выводится с калом в неизменном состоянии. При применении в рекомендуемых дозах в крови не определяется. Фунгистатические концентрации нистатина в крови определяются при приеме внутрь очень высоких доз препарата — до 6 000 000 ЕД [Навашин С. М., Фомина И. П., 1974].

Леворин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. При введении мышам в дозе 2 и 5 ЕД/кг препарат не обнаруживается в крови и моче животных; во внутренних органах антибиотик не найден даже при введении в дозе 20 000 000 ЕД/кг. При введении леворина в дозе 3 000 000 ЕД/кг в желудок оперированных кроликов препарат определяется в желчи на протяжении 24 ч в концентрациях 14,5—1,4 ЕД/мл, при введении в начальный отдел тонкой кишки — 11,7—1,12 ЕД/мл, в средний отдел тонкой кишки — 7,1—1 ЕД/мл (в течение 6 ч), в нижний отдел тонкой кишки — 4,2—1,1 ЕД/мл (в течение 6 ч), в прямую кишку — 7,9—2,5 ЕД/мл; концентрации в моче соответственно составляют 1,7—1; 10,6—3,2; 8,5—1,2; 1,7—1 и 4,2—1,6 ЕД/мл. Лучше всасывается водорастворимая натриевая соль леворина. При введении мышам в дозе 5 000 000 ЕД/кг препарат определяется в крови, моче и внутренних органах в фунгистатических концентрациях; наибольшее количество антибиотика содержится в почках и легких. При введении леворина в дозе 3 000 000 ЕД/кг в желудок кроликов концентрация его в крови на протяжении 24 ч составляет 8,4—1,7 ЕД/мл, при введении в начальный отдел тонкой кишки — 9,8—3 ЕД/мл (в течение 6 ч), в средний отдел тонкой кишки — 8,5—4,7 ЕД/мл (в течение 6 ч), при введении в нижний отдел тонкой кишки и прямую кишку препарат в крови не обнаруживается. Высокие концентрации натриевой соли леворина обнаружены в желчи — 96,0—2,1 ЕД/мл и в моче — 21—2,1 ЕД/мл [Лагерт И. К., 1970]. По данным Н. А. Пешковой (1978), водорастворимый леворин хорошо всасывается при внутрибрюшинном введении: концентрации в крови мышей через

30 мин после введения 100 000 и 200 000 ЕД составляют 130—138 и 160—170 ЕД/мл, а через 3 ч — 50—58 и 40—42 ЕД/мл. После ингаляционного применения он содержится в легких животных в течение 12 ч в концентрациях 25—1 ЕД/г.

У людей после ингаляции леворина в количестве 50 000 ЕД в мокроте через 1 ч содержалось 6,1 ЕД/мл, через 3 ч — 2 ЕД/мл, на следующий день препарат не обнаруживался. После ингаляции 100 000 ЕД он определялся в дозах соответственно 20,6; 9 и 4,2 ЕД/мл, а после ингаляции 200 000 ЕД — 43, 13 и 6 ЕД/мл [Лагерт И. К., 1970].

Трихомицин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. При введении внутрь в дозе 8 мг/кг концентрация его в крови и органах (почки, печень, селезенка, легкие) мышей и крыс на протяжении 6 ч не превышала 0,08 мкг/г. У собак после введения трихомицина в дозе 0,5 мг/кг концентрация в крови колеблется от 0,002 до 0,005 мкг/мл, а после введения в дозе 1 мг/кг — 0,01 мкг/мл [Любимова Л. К. и др., 1966]. У людей после приема внутрь трихомицина в таблетках (200 000 и 500 000 ЕД) концентрация в крови в течение 6 ч не превышала 0,18 ЕД/мл.

Амфотерицин В плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. В опытах на обезьянах показано, что после 3-часовой внутривенной инфузии амфотерицина В в дозе 1 мг/кг концентрация его в сыворотке крови на протяжении 96 ч колебалась от 1,25 до 0,23 мкг/мл. Фармакокинетический анализ, проведенный с использованием трехчастевой модели, показал, что константы K_{12} , K_{21} , K_{31} , K_{13} и K_{10} составляли соответственно 0,7932; 0,5715; 0,0612; 0,0108, и 0,0290, V_p — 1988 мл, $T_{50\%}$ в крови в фазу А — 0,4952, в фазу В — 15,91 и в фазу В — 274,9 ч [Jagdis F. A. et al., 1977].

Низкие концентрации амфотерицина В в крови обнаружены у больных, получавших препарат внутрь. После приема внутрь 2,4—5 г амфотерицина в день концентрация препарата в крови колеблется от 0,04 до 0,2 мкг/мл. Более высокие концентрации создаются при внутривенном введении: после применения в дозе 0,4—1,2 мг/кг максимальные концентрации в крови составляют 0,3—3,5 мкг/мл. Снижение концентраций в крови происходит медленно: даже через 20 ч он определяется в крови в количестве до 1,5 мкг/мл.

После приема внутрь в спинномозговой жидкости антибиотик содержался в концентрации 0—0,03 мкг/мл, а после внутривенного введения — 0,045—0,15 мкг/мл.

Фармакокинетический анализ концентраций амфотерицина в крови больных, получивших длительную внутривенную инфузию препарата, проведенный на основе трехчастевой математической модели, показал, что $T_{50\%}$ элиминации равно 14—16,5 дня, V_p — 242,9—316,9 л или 3,71—4,27 л/кг, $Cl_{пл.}$ — 24—36,1 мл/мин [Atkinson A. J., Bennett J. E., 1978].

Амфотерицин Б медленно выводится с мочой. У кроликов за 3—4 сут выводилось до 0,03% введенного внутрь препарата; концентрация в моче в 1-е сутки составляла 0,32—0,41 мкг/мл, во 2-е — 0,12—0,25 мкг/мл, на 3-ю — 0,066—0,08 мкг/мл [Iwata K., Nagai T., 1974]. Выведение антибиотика с мочой у обезьян после внутривенного введения составило 2,7—2,8% за 4 ч [Jagdis F. A. et al., 1977]. У людей за сутки выводится около 5% антибиотика. Почечный клиренс его равен 0,74—1,26 мл/мин [Atkinson A. J., Bennett J. E., 1978].

Значительная часть примененного внутрь препарата выделяется с фекалиями: у кроликов за 6 сут — 33,64—51,33% [Iwata K., Nagai T., 1974].

Гризеофульвин умеренно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Уменьшение величины частиц (микронизация) заметно улучшает всасывание. Применение препарата в жировой суспензии, а также вместе с жирной пищей повышает концентрацию его в крови. Всасывание гризеофульвина в кишечнике мышей, крыс и собак составляет 85, 60 и 33% соответственно. Концентрации антибиотика в сердце, легких, почках, яичниках, коже, мышцах и жировой ткани крыс были близки к наблюдаемым в крови [Lin C., Symchowicz S., 1975]. После введения гризеофульвина собакам внутрь в таблетках концентрация его в крови через 1, 2, 3, 5 и 8 ч составляет соответственно 0,28; 0,61; 0,77; 0,44 и 0,15 мкг/мл, а после введения в капсулах — 0,19; 0,29; 0,34; 0,16 и 0,15 мкг/мл [Chiou W. L., Riegelman S., 1970]. $T_{50\%}$ препарата в крови после внутривенного введения составляет у мышей 75 мин, у крыс — 42 мин, у кроликов — 42—112 мин, у собак — 47 мин [Lin C., Symchowicz S., 1975].

Клиническое изучение показало, что максимальные концентрации гризеофульвина в крови создаются через 4—6 ч после приема; препарат определяется в крови в течение 24—48 ч.

При однократном приеме внутрь ^{14}C -гризеофульвина в количестве 472 мг максимальное содержание в крови у здоровых людей составляло в среднем 1 мкг/мл через 4 ч, $T_{50\%}$ в плазме равно 22 ч. Через 4 ч содержание ^{14}C -гризеофульвина составляло 41,77% от общей радиоактивности плазмы, 6-деметилгризеофульвина — 43,69%, других метаболитов — 14,54% [Lin C. S. et al., 1973]. После применения таблеток, содержащих микронизированный гризеофульвин, всасывание составляет 44% [Lin C., Symchowicz S., 1975]. Кумуляции в крови не наблюдали. По данным Н. J. Schwarz с соавт. (1976), через 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 ч после приема 0,5 г гризеофульвина концентрации в крови людей составляли 0,06; 0,21; 0,48; 0,6; 0,54; 0,48; 0,46; 0,44 и 0,28 мкг/мл.

После внутривенного капельного введения антибиотика в количестве 90—180 мг снижение концентрации в крови происходит биэкспоненциально; $T_{50\%}$ препарата в крови в начальную фазу составляет 0,7—1,7 ч, а во вторую фазу — 9,5—21 ч. Даже через

30—48 ч препарат определялся в крови в концентрации до 0,25 мкг/мл. Снижалась концентрация препарата в крови после приема внутрь медленнее, чем после внутривенного введения, но циркулировал он в течение более длительного времени: всасывание составляет 27—72% от принятой дозы. Гризеофульвин избирательно откладывается в роговом слое эпидермиса, матрице ногтей, прикорневой зоне волос. Выделяется гризеофульвин с калом, мочой, желчью. После внутривенного применения у мышей и крыс за 72 ч с мочой выводится 73 и 55%, у кроликов — 78% за 24 ч, у собак — 52% за 48 ч. После введения внутрь экскреция антибиотика с мочой у мышей за 72 ч составляла 62%, у крыс — 33%, у собак — 17—52% [Lin C., Symchowicz S., 1975]. Экскреция с мочой зависит от степени дисперсности препарата: высокодисперсный препарат выводится в больших количествах. Лишь незначительная часть выделяется в виде гризеофульвина; основная масса антибиотика выводится в виде 6-деметилгризеофульвина. У крыс и мышей в моче обнаружены два главных метаболита гризеофульвина — 4-деметилгризеофульвин, содержащийся в моче в виде глюкуронида, и 6-деметилгризеофульвин, содержащийся в моче в свободной форме. У людей, кроликов и собак главным метаболитом является 6-деметилгризеофульвин, содержащийся в моче в свободной форме. В моче человека и экспериментальных животных обнаружены другие неидентифицированные метаболиты гризеофульвина [Lin C., Symchowicz S., 1975]. По данным С. Lin с соавт. (1973), после однократного приема ¹⁴C-гризеофульвина за 5 дней с мочой выделилось 49,96%, с фекалиями — 35,7%; свободный гризеофульвин содержался в моче в количестве 0,2% от общей радиоактивности мочи, 4-деметилгризеофульвин глюкуронид — 2,1%, свободный 6-деметилгризеофульвин — 46,6%, 6-деметилгризеофульвин глюкуронид — 37,4%, другие метаболиты — 13,8%. Экскреция гризеофульвина с желчью играет важную роль в выведении антибиотика у крыс и мышей. Главным метаболитом в желчи крыс является 4-деметилгризеофульвин (преимущественно в конъюгированной форме); 6-деметилгризеофульвин содержится в желчи крыс в небольших количествах.

Т а б л и ц а 55. Фармакокинетические параметры амфотерицина Б и гризеофульвина

Антибиотик	T ₅₀ %, ч	Плаз- матический клиренс, мл/мин	Объем распре- деления, л/кг	Почечный клиренс, мл/мин	Выведение с мочой за сутки, %	Связывание белками крови, %
Амфотерицин Б Гризеофульвин	18—24 9—22	24—36	2—3 0,7	0,74—1,26	5 1—13	90 80

В желчи кроликов главным метаболитом является 6-деметил-гризеофульвин, содержащийся в свободной и конъюгированной форме [Lip C., Szymchowicz S., 1975].

Некоторые фармакокинетические параметры амфотерицина В и гризеофульвина представлены в табл. 55.

Синтетические препараты

Клотримазол представляет собой дифенил-(2-хлорфенил)-1-имидазолметан. Препарат не всасывается в кровь после подкожного, внутрибрюшинного или внутримышечного введения, но при введении внутрь всасывается в количестве 30—50%.

Через 4 ч после введения крысам внутрь или внутривенно в дозе 30 мг/кг ^{14}C -клотримазол проникает во все ткани и его содержание через 2 дня в печени составляет 5 мкг/г, в почках — 1,7 мкг/г, коже — 0,5 мкг/г, моче — 0,5 мкг/мл, крови — 0,4 мкг/мл; через 4 дня эти концентрации снижались наполовину. После введения внутрь всасывалось свыше 90% [Duhm B. et al., 1974].

Клинические исследования показали, что максимальные концентрации препарата в крови определяются через 1—6 ч. Препарат определяется в крови в зависимости от дозы в течение 12—24 ч. Через 2 ч после приема клотримазола в количестве 1,5 г концентрация его в крови людей составляла в среднем 1,16 мкг/мл, через 6 ч — 0,24 мкг/мл, после приема 3 г — соответственно 1,29 и 0,78 мкг/мл. Изучение содержания препарата в крови после повторного введения (по 1,5 г каждые 6 ч в течение 8 дней) показало, что в 1-й день максимальное количество его определялось через 3 ч (1,55 мкг/мл), на 4-й и 8-й дни — через 4 ч (1,03 и 0,67 мкг/мл); в 1-4, 4-й и 8-й дни концентрация препарата в крови через 6 ч составляла 1,25; 0,83 и 0,27 мкг/мл. Концентрация в крови больных с хорошей переносимостью препарата была выше, чем у больных с плохой переносимостью его [Burgess M. A., Bodey G. P., 1972]. L. Weingärtner с соавт. (1972) нашли, что после приема внутрь в дозе 100 мкг/кг концентрация клотримазола в сыворотке крови у людей через 6 ч составляет 2,4 мкг/мл, через 12 ч — около 2 мкг/мл, через 24 ч — 0,4 мкг/мл. При нанесении на кожу в виде раствора или мази препарат не обнаруживается в сыворотке крови, не был он обнаружен в крови и после использования его в виде влагалищных таблеток.

При нанесении на кожу препарат в высоких концентрациях обнаружен в эпидермисе, в значительно более низких — в глубоких лежащих слоях кожи [Duhm B. et al., 1974].

Препарат в незначительных количествах выводится с мочой. У крыс за 48 ч экскретировалось 2—4%. Экскреция клотрима-

зола с мочой у людей составляла в течение 6 ч менее 1% [Burgess M. A., Bodey G. P., 1972], в течение 24 ч — 10%, 6 дней — 25% [Duhm V. et al., 1974]. После нанесения на кожу раствора или мази клотримазола за 96 ч с мочой выводилось 0,05 и 0,5% препарата [Duhm V. et al., 1974].

С испражнениями у крыс за 48 ч экскретировалось более 90% введенного внутрь или внутривенно лекарственного вещества. У крыс с фистулой желчного пузыря с желчью за 4 ч выводилось 20%, за 24 ч — около 90% препарата. У людей, получивших клотримазол, в моче определяли лишь следы неизмененного препарата. Главным метаболитом является 2-хлорфенил-4-оксифенил-фенил-метан. Кроме того, обнаружен 2-хлорфенил-бис-фенил-метан или малые количества 2-хлорфенил-бис-фенил-метанола. В сыворотке крови неизмененный клотримазол присутствует в течение 1 ч после приема. Главными метаболитами в сыворотке являются 2-хлорфенил-бис-фенил-метан и 2-хлорфенил-4-оксифенил-фенил-метан в конъюгированной форме; встречаются малые количества 2-хлорфенил-бис-фенил-метанола. В желчи присутствуют те же метаболиты, которые найдены в моче и в сыворотке крови [Duhm V. et al., 1974].

5-Фторцитозин. Всасывание 5-фторцитозина из желудочно-кишечного тракта осуществляется достаточно быстро и полно. По данным Schönbeck J. с соавт. (1973), после однократного приема 2 г препарата концентрация его в крови достигала максимальных цифр через 30 мин — 2 ч (30—40 мкг/мл); $T_{50\%}$ составляло 2,85 ч.

При длительном применении внутрь в дозах 100—150 мкг/кг в сутки 5-фторцитозин создает концентрации в крови до 45 мкг/мл [Smith S., 1972]. При продолжительном введении детям с кандидозом мочевых путей в дозах 25—100 мг/кг в сутки концентрация препарата в сыворотке крови сохраняется на уровне, превышающем 30 мкг/мл [Holt R. J., Newman L. R. L., 1973]. $T_{50\%}$ в плазме крови у здоровых людей после внутривенного введения в дозе 12—31 мг/кг составляет около 4 ч.

Эффективность 5-фторцитозина при лечении глубоких микозов, вызванных чувствительными к препарату возбудителями, объясняется способностью вещества легко проходить через гематоэнцефалические барьеры. Его содержание в спинномозговой жидкости очень близко к концентрации в сыворотке крови [Smith S., 1972; Holt R. J., Newman L. R. L., 1973].

У больных кандидозным сепсисом, осложненным почечной недостаточностью, отмечено более быстрое, чем у здоровых людей, накопление 5-фторцитозина в крови при приеме внутрь в дозах 50—100 мкг в сутки. В этих условиях введение даже значительно меньших доз не предотвращает выраженной кумуляции препарата в организме. Применение гемодиализа сопровождается быстрым и резким снижением концентрации 5-фторцитозина в сыворотке крови у больных с анурией; при этом

препарат в больших количествах переходит в диализат [Drouhet E. et al., 1973]. У больных с почечной недостаточностью отмечалось повышение концентрации препарата в крови, увеличение показателя T_{50} % в некоторых случаях до 80 ч, снижение концентрации в моче [Schönebeck J. et al., 1973]. Связывания 5-фторцитозина белками сыворотки крови не установлено.

После введения внутрь или внутривенно 5-фторцитозин выводится из организма преимущественно через почки; при этом в течение 46 ч до 90% от дозы с мочой препарат экскретируется в неизмененном виде. Почечный клиренс препарата близок к скорости клубочковой фильтрации. На этом основании можно думать, что обратное всасывание и активная секреция в почечных канальцах не играют существенной роли в механизмах его почечной элиминации. Концентрация в моче на протяжении 24 ч после однократного приема 2 г колебалась от 230—4200 мкг/мл (через 0—4 ч) до 260—880 мкг/мл (через 12—24 ч) [Schönebeck J. et al., 1973]. С фекалиями выводится до 5% принятой внутрь дозы.

По данным А. Polak с соавт. (1976), при применении внутрь 5-фторцитозина-6-¹⁴C с мочой у мышей экскретировалось 82,5% радиоактивности, с фекалиями — 12,6%, после подкожного введения — 97,5 и 1,2%; эти показатели у крыс составляли соответственно 66,2; 27,9% и 96,1; 0,4%. У мышей, крыс, кроликов и собак в моче наряду с неизмененным 5-фторцитозином обнаруживали α -фтор- β -уреидо-пропионовую кислоту в количестве 2,7—3,9; 0,9—2,7; 1,2—3,9; 0,7—11,2%. В моче животных найден также другой метаболит — α -фтор- β -аланин. После однократного приема 3,5 г у 5 здоровых испытуемых за 12 ч с мочой экскретировалось 98,9—100% неизмененного препарата. Метаболит α -фтор- β -уреидо-пропионовая кислота обнаружен в моче у 4 из 5 испытуемых в количестве 0,1—1,1%, а α -фтор- β -аланин не найден ни у одного из них.

В организме людей 5-фторцитозин превращается в 5-фторурацил [Diasio R. V. et al., 1978].

Миконазол — новый противогрибковый препарат, являющийся по химическому строению 1-[2,4-дихлор- β -(2,4-дихлорбензил-окси)-фенэтил]имидазолом. В наблюдениях на людях с использованием миконазола, меченного тритием, обнаружено, что он способен частично всасываться в кровь из желудочно-кишечного тракта, но большая часть вещества экскретируется с калом в неизмененном виде. Количество всосавшегося препарата может выводиться через почки в неизмененном виде или подвергаться химическим превращениям в печени; из мочи выделены производные имидазолэтанола, дихлорфенилуксусной кислоты и другие метаболиты.

После нанесения на кожу или слизистые оболочки меченый миконазол-нитрат в крови не обнаруживается [Brugmans J. et al., 1972].

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРОТИВОВИРУСНЫХ
И ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Противовирусные препараты

Пока еще рано говорить о химиотерапии вирусных инфекций в том плане, в каком мы говорим о химиотерапии бактериальных, грибковых и протозойных заболеваний. Требования к фармакокинетическим свойствам противовирусных препаратов значительно выше, чем к каким-либо другим химиотерапевтическим средствам. Помимо того что они должны хорошо всасываться в кровь, создавать достаточно высокий в течение продолжительного времени уровень содержания в плазме, легко проникать в межклеточную жидкость, их эффективность полностью определяется способностью проходить через цитоплазматические мембраны и накапливаться внутри клетки. Более того, можно думать, что избирательность противовирусного действия в значительной степени зависит от способности препаратов распределяться внутри клетки. Если они не проходят через мембраны органелл (ядер, митохондрий) и, располагаясь в цитоплазме, не обладают значительным сродством к рибосомам, в которых осуществляется синтез белка, есть все основания ожидать избирательную уязвимость вирусных нуклеиновых кислот.

Таким образом, именно особенности распределения препаратов в клетке могут играть определяющую роль в повышении эффективности химиотерапии вирусных инфекций.

Фармакокинетические свойства препаратов, нашедших применение в клинике, изучены пока недостаточно и сведения о них носят неполный характер.

Идоксуридин (5-йод-2-дезоксуридин) через 20 и 40 мин после внутрибрюшинного, подкожного или внутривенного введения в количестве 1 мг определялся в сыворотке крови мышей в концентрациях 2 и 4; 10 и 2; 2—4 и 2—3 мкг/мл; в более поздние сроки концентрация в крови была ниже 2 мкг/мл [de Clercq E. et al., 1979].

При лечении герпетических энцефалитов идоксуридин вводят, как правило, внутривенно в дозе 100—120 мг/кг. При этом создаются достаточно высокие концентрации препарата в крови, сохраняющиеся в течение 4 ч. При использовании ^{131}I -меченного препарата, вводимого больным в дозе 80 и 100 мг/кг внутривенно, установлено, что $T_{50\%}$ снижения содержания радиоактивной метки в крови составляет 7—10 ч, хотя радиоактивность обусловлена преимущественно за счет метаболитов исходного вещества. Через 2 ч после завершения 2-часового медленного капельного внутривенного введения препарата еще $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ часть общей радиоактивности составляет неизменный идоксуридин.

Через 24 ч после окончания инфузии 90% введенной радиоактивности экскретируется с мочой. Результаты градиентной хроматографии показывают, что идоксуридин довольно быстро распадается с образованием малоактивного соединения — 5-йодурацила, относительно плохо растворимого и термолabileного [Calabres P., 1963].

Амантадин быстро всасывается при введении внутрь. В опытах на собаках показано, что всасывание препарата происходит с достаточной полнотой. $T_{50\%}$ в крови у собак составляет 5 ч. Амантадин хорошо проникает в органы и ткани экспериментальных животных. Уже через 15 мин после введения препарата внутрь он обнаруживается в легких и сердце мышей; при этом в тканях достигаются более высокие концентрации, чем в крови. Затем содержание амантадина в тканях быстро снижается: в организме мышей благодаря довольно интенсивной экскреции с мочой, а у собак — из-за быстрой и полной биотрансформации в печени. При исследовании образцов почек, мозга, легких, печени, селезенки, мышц собак, получавших в течение 30 дней амантадин в дозе 50 мг/кг в день, установлено незначительное содержание вещества в этих органах (менее 10^{-6} введенного количества).

В организме людей амантадин также хорошо всасывается из пищеварительного тракта, через 1—4 ч достигая максимального уровня в крови. $T_{50\%}$ составляет 9—15 ч. У мышей в течение 4 ч после введения в дозе 1—100 мг/кг амантадин выводится с мочой в неизмененном виде в количестве 14—36%, а за 48 ч — 51—75% (в среднем 63%). С фекалиями выводится около 2%. У крыс и собак количество неизмененного вещества, выделяемого с мочой, значительно ниже (16 и 19% соответственно).

У людей амантадин преимущественно в неизмененном состоянии выводится с мочой: за 24 ч — 56%, а за 96 ч — 86%. Даже через неделю после однократного приема амантадина внутрь в моче людей определяется еще некоторое количество препарата. $T_{50\%}$ у людей составляет 9—15 ч после приема в дозе 2 мг/кг.

Ацелированные и метилированные метаболиты обнаружены только в моче собак и кроликов в количестве 10% от введенной дозы. В моче человека подобных метаболитов не выявлено [Bleidner W. et al., 1965].

Противопрозоидные препараты

Метронидазол (флагил) представляет собой 1-(β -оксиэтил)-2-метил-5-нитромидазол. После однократного внутрижелудочного введения мышам в дозе 100 мг/кг максимальные концентрации метронидазола в сыворотке крови превышают 50 мкг/мл, $T_{50\%}$ содержания вещества в крови составляет 1,7 ч [Taylor I. et al., 1970]. После внутривенного введения кроликам

в количестве 50 мг концентрация препарата в сыворотке крови колебалась от 14,5 до 30 мкг/мл. Максимальную концентрацию препарата в спинномозговой жидкости определяли через 10—30 мин, которая составляла 11,3—14 мкг/мл [Jokipii A. M. M. et al., 1977]. В опытах на крысах показано, что после внутривенного введения метронидазола в дозе 10 мг/кг $T_{50\%}$ в крови равно 10,9 ч, после интравагинального введения — 13,6 ч, $K_{эл.}$ — 0,2 и 0,28 ч⁻¹, $S_{кр.}$ — 88,6 и 41,2 мкг/мл в 1 ч, $C_{пл.}$ — 114,7 и 115,2 мл/ч на 1 кг, экскреция с мочой — 57,6 и 36,5%, экскреция с фекалиями — 14,6 и 39,6%. После интравагинального введения метронидазол в наиболее высоких концентрациях обнаруживался в почках (в течение 24 ч — 14,3—1,4 мкг/г) и печени (12,4—1,2 мкг/г), в наиболее низких — в жире (1,8—0,1 мкг/г); в остальных органах и тканях (кровь, легкие, скелетные мышцы, мозг) содержалось примерно равное количество препарата [Buttar H. S., Siddiqui W. H., 1980].

Метронидазол хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальные количества препарата в крови испытуемых после приема 750 мг определяются через 30—60 мин и составляют в среднем 12,3 мкг/мл. Через 30 мин, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24 и 48 ч после приема 750 мг концентрация препарата в крови составляет в среднем 5,38; 11,92; 10,7; 2,29; 9,03; 7,68; 6,88; 1,68 и 0,26 мкг/мл, $T_{50\%}$ в плазме — 8,41 ч, V_p — 83% от массы тела [Schwartz D. E., Jeunet F., 1976]. $T_{50\%}$ всасывания метронидазола из кишечника в кровь составляет около 1 ч [Taylor I. et al., 1970]. При сравнении всасывания метронидазола при приеме таблеток и при введении в суппозиториях установлено, что биодоступность препарата в суппозиториях составляет примерно 90% от биодоступности после приема в таблетках. Максимальные концентрации метронидазола в крови исследуемых после приема в таблетках 250, 500 и 1000 мг наблюдались через 1 ч и составляли в среднем 3,7; 9,8 и 11,8 мкг/мл, а после введения в суппозиториях 500, 1000 и 2000 мг — через 4 ч (5,5; 9,5 и 14 мкг/мл). $K_{вс.}$ метронидазола при приеме в таблетках равнялась 2,1—4,3 ч⁻¹, при введении в суппозиториях — 0,55—1,05 ч⁻¹, $K_{эл.}$ — 0,07—0,15 и 0,06—0,09 ч⁻¹, $T_{50\%}$ — 8,8—14,7 10—15,1 ч. $S_{кр.}$ после приема 250, 500 и 1000 мг в таблетках равна 50,45; 105,4 и 216,4 мкг/мл в 1 ч, после введения в суппозиториях 500, 1000 и 2000 мг — 99; 193,3 и 270,9 мкг/мл в 1 ч, а C_0 — 4,2; 12,3; 18; 6,95; 13,8 и 18,5 мкг/мл [Bergan T., Agold E., 1980]. По данным различных авторов, $T_{50\%}$ колеблется от 6 до 14 ч. После внутривенного введения или приема внутрь (500 мг) в плазме здоровых испытуемых определялся метронидазол и его метаболит — 1-(2-оксиэтил)-2-оксиметил-5-нитроимидазол (I); 2-метил-5-нитроимидазол-1-уксусная кислота (II) в крови не обнаруживался. Нарастание содержания метаболита I в плазме происходит постепенно и достигает максимальных величин к 6 ч. $T_{50\%}$ метронидазола в крови после внутривенного

введения составляет 7,3 ч, после приема внутрь — 7 ч, $S_{кр.}$ — 151 и 159 мкг/мл в 1 час, V_p — 36 и 34 л, $T_{50\%}$ метаболита I — 9,8 и 9,5 ч, $S_{кр.}$ метаболита I — 56 и 71 мкг/мл в 1 час [Houghton G. W. et al., 1979]. По данным L. A. Wheeler с соавт. (1978), после внутривенного введения концентрация его в крови колебалась от 6,8 до 47,5 мкг/мл; концентрация в плазме оксиметаболита колебалась от 1,6 до 16 мкг/мл.

Закономерности циркуляции метронидазола в организме беременных и небеременных очень сходны: значения максимальных концентраций в сыворотке крови, константы элиминации, $T_{50\%}$ в крови и коэффициенты распределения в плазме не различаются в обоих случаях; отмечено лишь незначительное повышение процента выведения вещества с мочой при беременности.

С молоком экскретируется лишь 0,4% от выводящегося с мочой препарата [Atton K. et al., 1972]. Через 1½ ч после приема 2,4 г метронидазол определялся в спинномозговой жидкости у здоровых испытуемых с неизменными мозговыми оболочками в концентрации 6—22,7 мкг/мл, что составляет 43% от концентрации в крови [Jakorij A. M. M. et al., 1977]. Метронидазол связывается плазмой человека на 8—11% [Schwartz D. E., Jeunet F., 1976]. При однократном введении за 24 ч с мочой экскретируется около 30%, при повторном показатель экскреции возрастает до 43% [Taylor I. et al., 1970]. За 36 ч после приема препарата в таблетках с мочой выводится 12—13,8%, при введении в суппозиториях — 8,4—11% [Bergan T., Arnold E., 1980]. За 5 дней с мочой выводится 77,3%, с испражнениями — 13,85% принятого внутрь препарата [Schwartz D. E., Jeunet F., 1976]. По данным G. W. Houghton с соавт. (1979), примерно 33% введенного внутривенно или принятого внутрь препарата выводится с мочой в виде метронидазола и его метаболитов I и II.

Тинидазол сходен по химическому строению с метронидазолом, отличается от последнего лишь сульфонэтильным радикалом вместо гидроксильного при этильной группе в первом положении имидазольного кольца.

Тинидазол значительно медленнее, чем метронидазол, всасывается в кровь из желудочно-кишечного тракта: пик содержания в крови достигается лишь через 6 ч, $T_{50\%}$ всасывания в 2 с лишним раза больше, чем для метронидазола — около 2½.

Тинидазол создает в 1½ раза более высокие по сравнению с метронидазолом максимальные концентрации в крови мышей после внутрижелудочного введения в дозе 100 мг/кг. У людей это различие выражено в меньшей степени. $T_{50\%}$ тинидазола в крови людей после приема внутрь составляет около 10 ч [Taylor I. et al., 1970]. Тинидазол легче метронидазола проходит через гематоэнцефалический барьер. В опытах на кроликах показано, что максимальные концентрации в лимфе определяются

через 10—30 мин и составляют 19—35,9 мкг/мл при содержании в крови 36,5—48,7 мкг/мл после внутривенного введения. У людей после приема 2 г тинидазола концентрация его в спинно-мозговой жидкости колеблется от 17 до 39 мкг/мл, что составляет 88% от концентрации в крови [Jokipii A. M. M. et al., 1977].

За 24 ч после введения внутрь независимо от повторности применения препарата с мочой экскретируется около 20%; в плазме крови и моче людей не обнаружено каких-либо метаболитов [Taylor I. et al., 1970].

Нифуртимокс — синтетическое противотрипаносомное средство, представляющее собой по химическому строению тетрагидро-3-метил-4-(5-нитрофурурилиденамино)-1,4-тиазин-1,1-диоксид. Хорошо всасывается в кровь после подкожного введения и приема внутрь. В последнем случае всасывается до 80% от введенной дозы, причем процесс осуществляется главным образом в тонком кишечнике и лишь не более чем 10% в желудке. Нифуртимокс можно вводить внутривенно. Максимальные концентрации препарата в крови достигаются относительно быстро (при всех путях введения не позже 1—3 ч) и не превышают нескольких микрограммов на 1 мл. Скорость элиминации вещества из организма достаточно велика [Duhm V. et al., 1972; Medenwald H. et al., 1972].

При автордиографическом исследовании на крысах отмечено приблизительно равномерное распределение нифуртимокса в организме [Duhm V. et al., 1972]. Накопление препарата обнаружено только в желудочно-кишечном тракте.

В опытах с ^{35}S -меченным нифуртимоксом обнаружено, что на протяжении 48 ч после внутрижелудочного, внутривенного или подкожного введения крысам или собакам с мочой выводится около 50% радиоактивной метки вне зависимости от пути введения и варьирования доз в пределах от 2,5 до 250 мг/кг [Duhm V. et al., 1972]. Более специфичным спектрофотометрическим методом в сочетании с хроматографией биологических субстратов установлено, что концентрации неизмененного нифуртимокса в моче мало отличаются от содержания вещества в сыноворотке крови, а общая экскреция неизмененного препарата через почки не превышает 1% от введенной дозы [Medenwald H. et al., 1972].

Таким образом, химические превращения в организме играют решающую роль в элиминации нифуртимокса. По-видимому, ферменты, принимающие участие в биотрансформации вещества, способны в высокой степени к адаптивному синтезу, поскольу при повторном введении препарата его содержание в крови в 3 раза ниже, чем после однократного введения [Medenwald H. et al., 1972]. Возможно, нифуртимокс метаболизируется при помощи неспецифических ферментных систем микросом печени. Как при пероральном, так и при внутривенном или под-

кожном введении вещества с калом экскретируется до 40% от введенной дозы [Duhm B. et al., 1972]. По-видимому, значительную роль в элиминации нифуртимокса (и его метаболитов) из организма играет выведение его с желчью.

Глава 13

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Антибиотики

Рубомицин — антибиотик антрациклиновой группы, продуцируемый *Actinomyces coerubeogubidus*.

Рубомицин применяют внутривенно. В течение 3 ч после внутривенного введения препарата в дозе 20 мг/кг уровень концентрации его в крови у мышей колебался от 3,3 до 0,19 мкг/кг. В легких содержался в количестве 2,8—6,7 мкг/г, в почках — 2,4—6,5 мкг/г, желудке — 1,9—6,7 мкг/г, кишечнике — 1,6—5,1 мкг/г. В сердце (0,6—0,7 мкг/г) и в печени (0,8—2,4 мкг/г) антибиотик определялся на протяжении 30 мин, а в селезенке, мышцах и коже не был обнаружен [Fujita H. et al., 1971]. $T_{50\%}$ антибиотика в крови мышей составляет 7 ч [Balzano E. et al., 1973].

После внутривенного введения рубомицина золотистым хомеям в дозе 50 мг/кг наблюдалось быстрое снижение концентрации, а $T_{50\%}$ составляло 15 мин. В тканях животных определяли 55—69% введенной дозы. Через 10—15 мин максимальное содержание антибиотика отмечалось в сердце (22%) и легких (28%), а через 30 мин — в печени (43%); в селезенке определяли небольшие (4%) количества препарата [Mhatre R. M. et al., 1972]. Через 30 мин после введения в дозе 20 мг/кг концентрация рубомицина в крови у кроликов составила 0,45 мкг/мл; в высоких концентрациях антибиотик определяли в желчи, селезенке и почках (6,8—13,6 мкг/мл, мкг/г), а в остальных органах и тканях она колебалась от 1,7 до 4,4 мкг/г. В мозге, тканях глаза, желудке, яичниках, мышцах и коже концентрация препарата была ниже 1,25 мкг/г [Fujita H. et al., 1971].

По данным N. R. Wachur с соавт. (1974), после введения в дозе 5 мг/кг концентрация рубомицина в крови у кроликов через 30 мин, 1, 2, 4, 6 и 8 ч составляла 0,489; 0,245; 0,083; 0,024; 0,008 и 0,009 мкг/мл, а его метаболита — даунорубицинола — 0,393; 0,144; 0,149; 0,07; 0,074 и 0,048 мкг/мл.

У собак наблюдали быстрое снижение концентрации препарата в плазме и накопление в органах; через 4 ч содержание его в почках составляло 39 мкг/г. Менее высокие концентрации

(в 2—5 раз) отмечали в печени, легких, селезенке, желудочно-кишечном тракте, сердце, мышцах; содержание антибиотика в мозге было незначительным [Yesair D. W. et al., 1972].

Изучение кинетики рубомицина у больных, страдающих опухолевыми заболеваниями, показало, что после внутривенного введения в дозе 80 (I группа) или 120 (II группа) мг/м² поверхности тела снижение концентрации в крови носит двухфазный характер: T_{50%} в плазме у больных I группы составляло в 1-ю фазу 45 мин, во 2-ю — 55 ч, у больных II группы — соответственно 34 мин и 54 ч. Изучение всасываемости рубомицина при введении в мочевой пузырь показало, что у больного с непораженным мочевым пузырем всасывание составляло 11,4—24,5, с большой нефилтрирующей сосочковой опухолью — 1,5%. с небольшой нефилтрирующей сосочковой фиброэпителиальной — 5,5%, с анапластической карциномой — 42%. В крови больных антибиотик обнаружен не был [Pavone-Macaluso M. et al., 1976].

У мышей за сутки с мочой экскретировалось 50% рубомицина [Di Fronzo G. et al., 1971], у кроликов — 2% [Bachur N. R. et al., 1974], у собак — менее 20% [Yesair D. W. et al., 1972]. У людей за сутки выводилось с мочой 7,5%, за неделю — 12,45—13,73% [Alberts D. S. et al., 1971]. После курса лечения рубомицин выделялся с мочой у людей в течение 72—216 ч в количестве 9,6—51,1% [Balzano E. et al., 1973].

Моча кроликов, получивших рубомицин, содержала около 96% метаболитов: даунорубицинола — 90%, полярных метаболитов — 6,2%, агликонов — 0,2% [Bachur N. R. et al., 1974].

С желчью кроликов за 8 ч экскретируется около 17% рубомицина. В организме животных (мыши, крысы, хомячки, собаки) рубомицин в значительной степени метаболизируется с образованием даунорубицинола [Yesair D. W. et al., 1972], этот процесс катализируется НАДФ-Н₂-зависимым ферментом — редуктазой, обнаруженной во всех исследованных тканях мышей и клетках крови человека [Bachur N. R., Huffman D. H., 1971]. Изучение метаболизма рубомицина в организме хомячков показало, что антибиотик быстро расщепляется до агликона, концентрация которого в сердце и легких составляет 16 и 10% [Herman H. et al., 1971]. Как показали исследования N. R. Bachur с соавт. (1974), большинство тканей кроликов, получивших антибиотик, содержали даунорубицинол, в меньшей степени — рубомицин и полярные метаболиты; содержание агликонов в тканях было минимальным, за исключением печени, почек и тонкой кишки.

При инкубации фракций микросом и митохондрий, выделенных из гомогенатов печени и почек, с рубомицином обнаружены 2 метаболита: 8-(1-оксиптил)-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-триокси-1-метокси-5,12-нафтаценедион и 8-ацетил-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-триокси-1-метокси-5,12-нафтаценедион. In vitro выяв-

лены следующие пути метаболизма рубомицина: 1) восстановительное расщепление гликозидной части молекулы антибиотика с образованием второго метаболита и превращение гликозидного метаболита препарата в первый метаболит; 2) превращение ацетильной группы молекулы рубомицина в оксиэтильную. В ткани печени происходит превращение антибиотика во второй метаболит с последующим образованием первого метаболита. В ткани почек рубомицин вначале превращается в гликозидный метаболит, из которого происходит образование первого метаболита [Asbell M. A. et al., 1972].

Адриамицин — антибиотик антрациклиновой группы, продуцируемый *Str. peuceticus* var. *caesius*. Близок по строению к рубомицину, отличаясь от последнего только замещением гидроксильной группой одного атома водорода в метильной группе при C₁₄.

Адриамицин применяется внутривенно. После введения антибиотика мышам в дозе 5 мг/кг наибольшие концентрации его определяли в печени, почках и легких, более низкие — в тонком кишечнике и мышцах; препарат содержался в органах в более высоких концентрациях, чем в крови. В органах животных адриамицин сохраняется в течение более длительного времени, чем рубомицин. В ткани мозга антибиотик не обнаруживается. T_{50%} адриамицина в крови равно 5 ч [Balzano E. et al., 1973]. При повторном введении препарат накапливается в органах [Di Fronzo G. et al., 1971]. В опытах на золотистых хомячках было показано, что после внутривенного введения адриамицина отмечается быстрое снижение концентрации препарата в крови с T_{50%}, равным 12,5 мин. В течение 15 мин из сердца, легких, печени, почек и селезенки извлекается 56—74% неизмененного препарата. Максимальное содержание адриамицина в легких (38%) и почках (28%) наблюдается через 5 мин, в сердце (34%) и печени (25%) — через 10—15 мин; в селезенке содержатся более низкие количества антибиотика (5—7%). Через 30 мин в тканях обнаружено только 10—12% введенной дозы препарата [Mhatre P. M. et al., 1972]. Через 30 мин, 1, 2, 4, 6 и 8 ч после внутривенного введения адриамицина в дозе 5 мг/кг концентрация его в крови у кроликов составляла 1,08; 0,346; 0,107; 0,072; 0,024; 0,035 мкг/мл, а его метаболита — адриамицинола — 0,033; 0,079; 0,085; 0,028; 0,029 и 0,033 мкг/мл. У животных, получивших антибиотик, в тканях в основном определялся адриамицин, а также определенное количество адриамицинола; содержание полярных метаболитов и агликонов в большинстве тканей было незначительным [Bachur N. R. et al., 1974].

После введения адриамицина в дозе 0,05 мг/кг у больных со злокачественными опухолями отмечали быстрое снижение концентрации препарата в крови до 1 мкг/мл. В такой концентрации препарат сохранялся в течение длительного времени [Di

Fronzo G. et al., 1973]. Кривая концентрации антибиотика в крови носит двухфазный характер: $T_{50\%}$ в плазме в первый период равно 1,09 ч, во второй — 16,7 ч; V_p адриамицина в организме равен 1780 л/м² [Benjamin R. S. et al., 1973]. Согласно исследованию С. Е. Riggs с соавт. (1977), у больного с гистиоцитарной лимфомой общая концентрация адриамицина и его метаболитов в плазме носит трехфазный характер. Хроматографический анализ показал присутствие в плазме адриамицина, адриамицинола, агликона адриамицина и пяти других метаболитов. В первые 8 ч отмечался различный характер кинетики адриамицина и адриамицинола в плазме: если концентрация адриамицина в этот период постепенно снижалась, то концентрация метаболита увеличивалась; в дальнейшем концентрация антибиотика и его метаболита снижалась параллельно, но содержание адриамицинола было более высоким. При изучении всасывания адриамицина, введенного в мочевого пузыря, установлено, что у больных с неизмененным мочевым пузырем всасывалось 2,2%, у больных с папилломами и папиллокарциномами — 20%, с солидной анапластической карциномой — 31,4%, у больных, перенесших трансуретральное исследование — 62%, с острым циститом — 9,9%; в среднем всасывание антибиотика составляло 18,36% [Pavone-Macaluso M. et al., 1976].

Выведение адриамицина с мочой у мышей за 32 ч составляет 50% [Di Fronzo G. et al., 1971]. Экскреция препарата с мочой у собак за 24 ч была менее 20% [Yesair D. W. et al., 1972]. У людей за 5 дней выделяется почками 5,5% введенного внутривенно антибиотика [Benjamin R. S. et al., 1973]. По данным G. Di Fronzo с соавт. (1973), в течение первых 24 ч с мочой выводится 11,5%, а в следующие сутки — 3,5% введенного внутривенно ³H-адриамицина и его радиоактивных метаболитов; экскреция через желудочно-кишечный тракт в течение 7 дней составляет 15—45%.

N. R. Vachur с соавт. (1974) установили, что у кроликов с мочой выделяется 2% препарата за 8 ч; неизмененный адриамицин определяли в моче в количестве 62,3%, адриамицинол — 35%, полярные метаболиты — 2,3%, агликоны в моче обнаружены не были. С. Е. Riggs с соавт. (1977) в моче больного, получившего адриамицин, обнаружили антибиотик как таковой, так и адриамицинол, агликон адриамицина и 4 других метаболита. Общая экскреция всех метаболитов в течение 7 дней составляла 0,81% от дозы. Наибольшая часть приходилась на долю неизмененного адриамицина (71%) и адриамицинола (24%), экскретируемых с мочой в количестве 7,6 и 3,3% от введенной дозы.

Часть препарата выводится с желчью. За 8 ч с желчью у кроликов экскретировалось около 17% антибиотика, при этом неизмененный адриамицин составлял около 30%, адриамицинол — 60%, агликоны — 3%, полярные метаболиты — 7% [Ва-

chur N. R. et al., 1974]. В желчи больного, получавшего адриамицин, обнаружены адриамицин и 11 метаболитов, из которых четыре не выявлялись в плазме или моче. За 7 дней с желчью выделилось 41% введенного адриамицина; из этого количества 42% приходилось на неизмененный адриамицин, 22% — на адриамицинол, 36% — на другие метаболиты. Сравнение концентрации адриамицина и его метаболитов в плазме и желчи показало, что через 15 мин, 3, 18 и 30 ч после введения антибиотика отношение его концентрации и концентрации метаболитов составляло соответственно 35, 302, 189 и 127, а печеночный клиренс — 9,3; 110,7; 26,8 и 35,3 мл/мин. Эти показатели для неизмененного адриамицина равнялись 35, 433, 329, 193 и 9,3; 158,8; 46,7; 53,7 мл/мин, а для адриамицинола — 25, 185, 147, 100 и 6,7; 67,8; 20,8; 27,8 мл/мин [Riggs C. E. et al., 1977].

Адриамицин в организме некоторых видов животных и человека подвергается биотрансформации. В организме крыс и мышей метаболитов адриамицина не обнаружено, а в организме хомячков отмечено образование агликона антибиотика [Yesair D. W. et al., 1972]. В опытах на хомячках было показано, что адриамицин быстро расщепляется до агликона, содержание которого в сердце и легких составляет 37 и 29%; метаболит адриамицина в этих органах определяется в больших количествах, чем метаболит рубомицина [Herman H. et al., 1971; Mhatre R. M. et al., 1972].

У кроликов, получивших антибиотик, основная часть флюоресценции в тканях была обусловлена адриамицином, а также определенным количеством адриамицинола. Содержание полярных метаболитов и агликонов в большинстве тканей было низким [Vachur N. R. et al., 1974]. Изучение кинетики адриамицина и продуктов его метаболизма у людей показало, что после внутривенного введения флюоресценция в крови большей частью определяется в течение 24 ч за счет метаболитов антибиотика (70—90%). $T_{50\%}$ в крови адриамицина короче (1,09 и 16,7 ч в 1-ю и 2-ю фазу), чем его метаболитов (3,31 и 31,7 ч соответственно). Содержание агликонов в моче составляет менее 10% [Benjamin R. S. et al., 1973]. При инкубации фракций микросом и митохондрий, выделенных из гомогенатов печени и почек, с адриамицином были обнаружены два метаболита антибиотика: 8-(1,2-диоксиэтил)-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,10-триокси-1-метокси-5,12-нафтаценедион и 8-оксиацетил-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-триокси-1-метокси-5,12-нафтаценедион. Пути метаболизма адриамицина сходны с таковыми рубомицина [Asbell M. A. et al., 1972].

Карминоцин — антибиотик антрациклиновой группы — продуцируется *Actinamaduga carminatase* nov. Препарат хорошо всасывается в кровь из желудочно-кишечного тракта. Через 30 мин, 1, 3 и 5 ч после введения внутрь в дозе 4 мг/кг в крови мышей содержится 1; 1,3; 4,5 и 2,6 мкг/мл, в крови крыс после

введения в дозе 12 мг/кг — 1; 1,2; 3,1 и 1,6 мкг/мл, в крови кроликов после введения в дозе 2 и 4 мг/кг — 1; 1,2; 2,6; 1,4 и 1; 1,8; 3,7; 2 мкг/мл. Через 3 ч в крови у собак содержалось 0,68 и 1,35 мкг/мл после введения препарата в дозе 1,5 и 2,5 мг/кг [Гольдберг Л. Е. и др., 1978]. После внутривенного введения ³H-карминомицина в дозе 2 мг/кг он определялся в течение 48 ч в крови мышей (3,2—0,024 мкг/мл), сердце (1,5—0,05 мкг/г), печени (4,4—0,14 мкг/г), селезенке (3,1—0,58 мкг/г), почках (4,5—0,09 мкг/г), легких (3,8—0,07 мкг/г), мышцах (0,33—0,04 мкг/г), моче (0,08—0,04 мкг/мл), в кишечнике (1,3—0,08 мкг/г) [Резникова М. И. и др., 1978].

После введения внутрь кроликам в дозе 2 мг/кг препарат определялся в крови на протяжении 5 ч в концентрациях 2,6—1,2 мкг/мл; в течение 5 ч в почках содержалось 5—1,2 мкг/г, легких — 6,5—3,8 мкг/г, селезенке — 18—6 мкг/г, печени — 8—2,2 мкг/г препарата. После внутривенного введения в дозе 1 мг/кг концентрация антибиотика в крови снижалась с 3,6 мкг/мл (через 15 мин) до 1,4 мкг/мл (через 1 ч); в течение 3 ч он находился в почках в количестве 10,4—1,6 мкг/г, в легких — 14—1 мкг/г, в печени — 15,5—1,2 мкг/г. В селезенке содержание препарата было наиболее высоким — 25—1,3 мкг/г в течение 5 ч. В сердце при том и другом способах введения антибиотик практически отсутствовал. Карминомицин связывается сывороткой крови на 70—90%.

После внутривенного введения за 24 ч с мочой у кроликов экскретируется 11,4%, с желчью — 4,3%. После введения внутрь карминомицин выводится на протяжении 27—30 ч. В течение того же времени с желчью выделяется 5,1%, с мочой — 2,58% [Гольдберг Л. Е. и др., 1974].

Брунеомицин выделен из культуральной жидкости *Actinomyces albus* var. *bruneomycini*. Препарат применяется внутривенно и внутрь. После внутривенного введения в дозе 0,5 мг/кг брунеомицин определяется в крови у кроликов в течение 1 ч в концентрации 5,6—0,5 мкг/мл, а после введения в дозе 1 мг/кг — 14,5—1,4 мкг/мл; антибиотик на протяжении 24 ч после внутривенного введения 5 мг/кг содержался в печени в количестве 0,42—0,018 мкг/г, в почках — 0,079—0,015, легких — 0,06—0,037, селезенке — 0,078—0,05, сердце — 0,058—0,02 мкг/г. После введения брунеомицина кроликам внутрь в дозе 1 мг/кг он находился в крови в течение 4 ч в концентрации 0,11—0,01 мкг/мл, а после введения в дозе 5 мг/кг — 1,02—0,51 мкг/мл (в этом случае концентрация в крови в течение времени до 24 ч составляла 0,36—0,08 мкг/мл). При введении в дозе 5 мг/кг препарат на протяжении 5 ч обнаруживали в печени (0,121—0,056 мкг/г) и почках (0,51—0,07), на протяжении 24 ч — в легких (0,17—0,033 мкг/г), селезенке (0,21—0,054 мкг/г), сердце (0,064—0,03 мкг/г). При том и другом способах введения антибиотик не был обнаружен в ткани мозга. При повторном внутривенном

введении не отмечено кумуляции препарата в крови животных [Кунрат И. А., 1967]. У мышей с привитой саркомой Крокера (плотная форма) или с привитым лимфаденозом Фишера (асцитная форма) антибиотик при внутривенном введении или введении внутрь содержался в ткани опухоли и асцитической жидкости животных [Шорин В. А. Кунрат И. А., 1968]. Брунеомицин связывается сывороткой крови кроликов, гомогенатами печени, почек, легких и селезенки этих животных, асцитической жидкостью мышей с привитыми опухолями на 85—97%.

Брунеомицин в небольших количествах выводится с мочой. За 5 ч после внутривенного введения с мочой у кроликов выделяется 1,24% (в более поздние сроки препарат в моче не определялся), а за 48 ч после введения внутрь — 2,84%. С желчью в течение 5 ч после внутривенного введения и в течение 27 ч после введения антибиотика внутрь выделялось соответственно 0,8 и 1,5% [Кунрат И. А., 1967].

Оливомицин — антибиотик группы ауреоловой кислоты, продуцируемый *Actinomyces olivoreticuli*. Препарат применяется внутривенно и местно. При использовании ¹⁴C-оливомицина внутривенно у мышей с лимфосаркомой радиоактивность через 1 ч снижалась в органах в следующем порядке — кровь, печень, селезенка, вилочковая железа, опухоль, скелетная мышца, а через 3 ч — печень, селезенка, вилочковая железа, кровь, опухоль, скелетная мышца [Ватин А. Е., Филатов П. П., 1975].

Дактиномицин (актиномицин D) из группы актиномицинов, образуется при биосинтезе *Str. parvullus* и других актиномицетов. При внутривенном введении мышам ¹⁴C-актиномицин D в течение 1 ч содержится в крови, в больших количествах определяется в печени и почках, а через 3 ч накапливается в селезенке. При повторных введениях с интервалом в 48 ч накапливается в чувствительной к нему опухоли — меланоме Гардинга — Пасси и содержится там в цитостатических концентрациях [Бобиков Е. В. и др., 1971]. T₅₀% препарата в организме мышей равно 33 ч [Galbraith W. M., Mellett L. B., 1975].

После внутривенного введения в дозе 5 мг/кг концентрация препарата в крови мышей в течение 5 ч составляет 2,4—0,34 мкг/мл, в органах — 0,19—3,4 мкг/г. Через 30 мин после внутривенного введения кроликам в дозе 2 мг/кг в тканях мозга, глаза, кишечника, коже и яичках содержалось меньше 0,25 мкг/г, а в остальных органах — 0,24—3,8 мкг/г [Fujita H. et al., 1971].

В опытах на крысах, обезьянах и собаках показано, что после внутривенного введения происходит двухфазное снижение концентраций препарата в крови: быстрое (в течение 3 ч) и медленное (в течение 6 ч). На всем протяжении исследования концентрация актиномицина D в крови крыс превышала таковую в крови обезьян и собак. T₅₀% антибиотика в скелетной мышце крысы составляет 38,7 ч, обезьяны — 32,7 ч, собаки —

49,3 ч, в сердце — соответственно 30,7; 31,7 и 38,2 ч, желудке — 35,2; 44,5 и 51,7 ч, тонкой кишке — 33,9; 34,7 и 44,5 ч, почках — 27,6; 38,1 и 38,8 ч, легких — 26,1; 41,4 и 64,6 ч, печени — 29; 28,3 и 36,2 ч, селезенке — 36,5; 56 и 44,6 ч, слюнной железе — 37,2; 34,7 и 46,9 ч, костном мозге — 47; 42,9 и 34,9 ч. Содержание препарата в яичках и вилочковой железе животных было ниже, чем в большинстве тканей, но $T_{50\%}$ было значительно выше [Galbraith W. M., Mellett L. B., 1975]. Актиномицин D связывается сывороткой крови на 8% [Wosilait W. D., Eisenbrandt L. L., 1971]. У крыс за 24 ч с мочой экскретировалось 31%, у обезьян — 22,1%, у собак — 11,9% препарата; с желчью за 6 ч выводилось 11,6; 8,9 и 5% [Galbraith W. M., Mellett L. B., 1975]. У крыс после внутрисердечного введения актиномицина D через 40 мин экскретировалось с желчью 25—30%, а в течение следующих 4 ч в желчи находилось 31% препарата [Wosilait W. D., Eisenbrandt L. L., 1971]. После внутривенного введения 5 мкг/кг препарат в течение 5 ч определяли в моче мышей в концентрациях 48—40,5 мкг/мл, в желчи — 30,4—174 мкг/мл; через 30 мин после внутривенного введения кроликам в дозе 2 мг/кг содержание его в моче составляло 18,8 мкг/мл, а в желчи — 7,6 мкг/мл [Fujita H. et al., 1971]. В моче и желчи крыс, обезьян и собак не обнаружено метаболитов актиномицина D [Galbraith W. M., Mellett L. W., 1975].

Аурантин — антибиотик группы актиномицинов — образуется при биосинтезе *Str. auranticus*. Состоит из нескольких компонентов.

После однократного подкожного или внутривенного введения ^{14}C -аурантина максимальное содержание в печени, почках, селезенке и легких мышей наблюдается через 30—60 мин, после чего происходит снижение его (исключение составляет селезенка, в которой концентрация антибиотика после кратковременного снижения продолжает нарастать в течение 6—24 ч в зависимости от пути введения). В вилочковой железе и тонком кишечнике активность продолжает нарастать в течение 6 ч и удерживается на этом уровне до 24 ч. Препарат исчезает из органов и тканей через 24 ч после внутривенного и через 48 ч и позже — после подкожного введения. В течение длительного времени препарат находится в ткани опухоли. За 3 сут выводится 74,4% от введенной дозы антибиотика, из них 29,2% с мочой и 44,5% с фекалиями [Сускова В. С. и др., 1970].

Хризомаллин относится к группе актиномицинов, продуцируется *Actinomyces chrisomallus*. Вводится внутривенно. После введения большим со злокачественными опухолями в количестве 1000 мг через 10—15 мин препарат находится в крови в количестве 0,1 мкг/мл; через 30 мин и в более поздние сроки у большинства больных препарат в крови не определяется. При введении 500 мг антибиотик в крови у больных не обнаруживается. При введении хризомаллина в свечах *reg gestum* в количе-

стве 2000 мг концентрация его в крови на протяжении 3½—6 ч составляет 0,1—0,2 мкг/мл; при более низких дозах препарат в крови не обнаруживается. В течение 4—6 ч после внутривенного введения с мочой экскретировалось 60—70%; за сутки после введения *per rectum* с мочой выводилось около 30% введенного препарата [Смолянская А. З., Агаджанова Н. Н., 1966].

Блеомицин — антибиотик белковой природы, продуцируемый *Str. verticillus*.

После внутривенного введения блеомицина в дозе 1 мг/кг концентрация в сыворотке крови кроликов в течение 4 ч составляла 3,38—0,15 мкг/мл, а после подкожного введения в дозе 2 мг/кг — 2,4—0,23 мкг/мл. Высокие концентрации антибиотика определялись в коже животных (соответственно пути введения): 13,5—0,8 и 7,2—0,32 мкг/г в течение 24 ч. Препарат в небольших количествах и в короткое время (30 мин — 3 ч) определялся в легких (0,49—0,05 и 0,28—0,1 мкг/г), почках (0,7—0,11 и 0,33—0,15 мкг/мл), печени (0,06 и 0,03 мкг/г), селезенке (0,37—0,03 и 0,06—0,03 мкг/г) и в сердце (0,18 и 0,02 мкг/г). При введении в дозах 1 и 2 мг/кг блеомицин не обнаруживался в спинномозговой жидкости, а при увеличении дозы до 2 (внутривенно) и 4 (подкожно) мг/кг его содержание в спинномозговой жидкости равнялось 0,43—0,09 и 0,35—0,12 мкг/мл, что составляло 5,6—9,7 и 4,3—8,3% от концентраций в крови [Гольдберг Л. Е. и др., 1979].

При подкожном введении в дозе 50 мг/кг мышам с асцитной или плотной формой карциномы Эрлиха высокие концентрации блеомицина обнаружены в почках (17,38—5,76 мкг/г), легких (6,3—18 мкг/г), крови (1—54 мкг/мл), опухолевых клетках (3—10,7 мкг/г), асцитической жидкости (1—14 мкг/мл), моче (1—950 мкг/мл). Изучение распределения блеомицина у мышей с карциномой сквамозных клеток или с саркомой, вызванной введением 20-метилхолантрена, показало, что высокие концентрации антибиотика содержатся в легких, коже и ткани карциномы; в клетках саркомы препарат не обнаружен [Umezawa H. et al., 1970]. Значительно меньшее количество блеомицина, определенное микробиологическим методом, свидетельствует об инактивации препарата тканями. Изучение влияния гомогенатов органов на противобактериальную активность блеомицина показало, что после инкубации в течение 30 мин при 37°C в гомогенате почек содержалось 30% добавленного препарата, гомогенате печени — 24,7%, легких — 92%; в это же время в гомогенатах перечисленных тканей содержалось соответственно 85, 83,5 и 89% радиоактивности. Гомогенаты почек и печени инактивируют блеомицин быстрее, чем гомогенаты других тканей (легких, кожи, селезенки); инактивирующая активность ткани саркомы была выше, чем ткани карциномы [Umezawa H. et al., 1972]. Снижение радиоактивности в крови и органах мышей после внутривенного введения в интервале времени 4—24 ч но-

сит экспоненциальный характер. $T_{50\%}$ блеомицина в печени и почках равно 13 ч, в крови и легких — 15 ч, в сердце, селезенке и мышцах — 19 ч, в ткани мозга — 29 ч, в коже — 33 ч [Robert J. et al., 1973].

Через 30 мин, 1, 2, 4 и 6 ч после внутривенного введения блеомицина в дозе 30 мг концентрация его в крови собак составляла 7,8; 6,3; 3,9; 1,3 и 0,4 мкг/мл [Abe F. et al., 1978].

Через 5 мин после внутривенного введения 15 мг блеомицина содержание препарата в крови больных составляет 3,3 мкг/мл, а через 30 мин — ниже 1 мкг/мл ($T_{50\%}$ равно 14 мин); в дальнейшем снижение концентрации в крови происходило медленно. После внутримышечного введения максимальное содержание препарата в крови 0,97 мкг/мл. Через 30 мин после внутривенного введения препарат определяли в опухолевой ткани больных раком пениса и шейки матки в концентрациях 0,08—0,5 мкг/г, а в окружающих тканях он не обнаруживался [Fuji-ta H., Kimura K., 1970].

Исследования F. Abe с соавт. (1978), проведенные на 3 больных со злокачественными опухолями, показали, что у одного из них после внутривенного введения 15 мг/кг препарат содержался в крови в течение 3 ч в концентрации 2,7—1 мкг/мл; у другого — через 30 и 60 мин в концентрациях 1,6 и 0,8 мкг/мл; концентрация блеомицина в крови у 3-го больного в течение 2 ч после введения дозы 10 мг/кг составляла 2,4—0,09 мкг/мл.

После кратковременной инфузии блеомицина концентрация антибиотика в крови больных со злокачественными опухолями снижалась биэкспоненциально. После длительной инфузии постоянный уровень препарата в крови достигался через 12 ч после начала введения и колебался от 132 до 312 ЕД/мл. Некоторые фармакокинетические параметры блеомицина представлены в табл. 56.

Таблица 56. Фармакокинетические параметры блеомицина после внутривенной инфузии¹

Способ введения	$T_{50\%}$, ч	Объем распределения, л/кг	Общий клиренс, мл/мин на 1,73 м ²	Почечный клиренс, мл/мин на 1,73 м ²
Внутривенная инфузия в течение 10 мин	2,03	0,354	128	76,9
Длительная инфузия	2,98	0,458	119	64,4

¹ Данные W. G. Kramer и др. (1978).

Блеомицин в больших количествах выводится с мочой. В опытах на кроликах показано, что после внутривенного введения в дозе 1 мг/кг концентрация антибиотика в моче в течение 24 ч колебалась от 8,5 до 1 мкг/мл, а после подкожного

введения в дозе 2 мг/кг — от 9,2 до 0,4 мкг/мл; за 2 суток с мочой выводилось 38,2 и 30,1% соответственно. За эти же сроки с желчью кроликов экскретировалось 2,2 и 1,55% антибиотика [Гольдберг Л. Е. и др., 1979].

По данным Т. Konikowski с соавт. (1975), в течение 2 ч с мочой мышей выводится 78% антибиотика, почечный клиренс составляет 52,4 мл/мин на 1,73 м², через 23 дня в организме животных оставалось 8,1% введенной радиоактивности. У собак в течение 36 ч с мочой выводилось 77,62%; концентрация в моче в интервалы 0—2,2—6,6—10,10—24 и 24—36 ч составляла 47,37; 23,52; 5; 1,68 и 0,04% [Abe F. et al., 1978].

В моче у больных в интервалы 0—1, 1—6, 6—24 ч после внутривенного введения 15 мг блеомицина содержался в количестве 8,9—27; 1,3—9,6 и 0,66—0,67 мкг/мл; за сутки с мочой экскретировалось 38,4%. В интервале 0—1, 1—6 ч после внутримышечного введения 15 мг содержание антибиотика составляло в моче 7,1—11,4 и 4—11,3 мкг/мл; за 6 ч с мочой выводилось 19,2% от введенной дозы [Fujita H., Kimura K., 1970].

Почечный клиренс блеомицина колеблется от 64,4 до 76,9 мл/мин на 1,73 м² [Kramer W. G. et al., 1978]. Элиминируется блеомицин в неизменном виде.

При почечной недостаточности наблюдается изменение кинетики антибиотика. Как показали наблюдения S. T. Crooke с соавт. (1977), у больного, получившего блеомицин в дозе 7,5 ЕД/м², T_{50%} в крови при клиренсе креатинина 15,2 мл/мин составляло 13 ч, а при клиренсе креатинина 10,7 мл/мин — 21 ч; гемодиализ не влиял на концентрацию блеомицина в крови.

Синтетические препараты

Циклофосфан (циклофосфамид, цитоксан, эндоксан) — N'-бис-(β-хлорэтил)-N'-O-триметиленовый эфир диамида фосфорной кислоты — алкилирующий цитостатический препарат. В результате ферментативных процессов в организме образуются метаболиты циклофосфана, обладающие выраженным цитостатическим действием.

Через 30 мин после внутривенного введения меченого циклофосфана крысам радиоактивность во всех тканях (кроме мозга и костей) была выше, чем в крови. Особенно значительно препарат накапливается в печени, содержанием кишечника, почках, мочевом пузыре, лимфатических сосудах и узлах, слюнных железах, костном мозге, соединительной ткани, коже; в некоторых органах (вилочковая железа, пульпа селезенки) накопление циклофосфана происходит в более поздние сроки — через 6—12 ч. Медленнее всего препарат удаляется из почек, печени и содержимого кишечника [Gerhards H. J., Graul E. H., 1970]. После внутривенного введения ¹⁴C-циклофосфана в дозе

6—80 кг/кг препарат быстро проникает в жидкости и ткани больных со злокачественными заболеваниями. После введения в дозе 40 мг/кг максимальная активность несвязанных алкильных метаболитов в крови определяется через 2 ч, длительность циркуляции составляет 24 ч. $T_{50\%}$ циклофосфана в крови составляет $6\frac{1}{2}$ ч.

Алкильные производные циклофосфана связываются белками плазмы на 56%. При повторном введении препарата в течение 5 дней $T_{50\%}$ крови существенно не изменяется, а количество алкильных метаболитов к 5-му дню увеличивается на 73% [Bagley C. M. et al., 1973]. По данным J. L. Cohen с соавт. (1971), циклофосфан метаболизируется, превращаясь в алкилированные производные, на 88%. Сравнительное изучение алкилирующей активности циклофосфана у крыс и у больных со злокачественными опухолями [Wrock N. et al., 1971] показало, что она зависит от дозы препарата. Алкилирующая активность циклофосфана в крови человека проявлялась дольше, чем в крови у крыс; средний уровень циклофосфана и его метаболитов в крови у человека составляет $\frac{1}{2}$ и $\frac{3}{4}$ от уровня в крови у крыс, а показатели выведения с мочой у людей составляли $\frac{2}{3}$ от показателей элиминации у животных. Отмечено, что при высокой алкилирующей активности циклофосфана в крови у больных наблюдается благоприятный терапевтический эффект, при низком — отсутствие эффекта.

Циклофосфан и его метаболиты выводятся почками и желчью; значительная часть соединения, экскретируемая с желчью, подвергается реабсорбции в кишечнике и попадает в лимфатические сосуды. Выделяется циклофосфан, а также его метаболиты через слюнные и кожные железы [Gerhards H. J., Graul E. H., 1970].

У людей за 4 дня с мочой выделяется 68% введенного препарата (наиболее интенсивно выделение происходит в течение 1-х суток); в неизменном виде с мочой экскретируется около 20% [Bagley C. M. et al., 1973].

Изучение образования цитотоксического производного циклофосфана *in vitro* в присутствии микросом печени и НАДФ·Н-синтезирующей системы и опухолевых клеток показало, что при инкубации образуется метаболит, токсичный для опухолевых клеток в равной степени как *in vitro*, так и *in vivo*. Скорость образования метаболита коррелирует с уровнем цитотоксичности для опухолевых клеток. Активный метаболит был относительно нестабилен и разрушался в инкубационной среде с образованием нетоксичного продукта [Connors T. A. et al., 1972]. В опытах на кроликах, получивших внутривенно 0,75 г препарата, было показано, что в моче содержатся два метаболита. Первый из них получается в результате окисления циклофосфана в α -положении в иминогруппу с образованием лактона. Структура второго метаболита была определена как N,N-бис-(2-хлор-

этил-О-2-карбокситилфосфорднамид. При исследовании синтезированных метаболитов было установлено, что первый из них стабилен, а второй неустойчив и только 40% его выводится из организма в неизмененном виде. Максимальная цитотоксичная активность в крови после введения циклофосфана проявлялась в течение короткого времени; при снижении цитотоксичности отмечалось увеличение содержания метаболитов. Предполагается, что химиотерапевтически активный метаболит возникает при превращении циклофосфана в два названных метаболита [Takamizawa A. et al., 1972].

Проспидин применяется парентерально или местно. В работе В. А. Чернова с соавт. (1978) показано, что после внутривенного введения проспидин и продукты его метаболизма быстро исчезают из крови (в течение 1,5—2 ч). Радиоактивный препарат в больших количествах определялся в почках, легких, коже, кишечнике, верхних дыхательных путях, поджелудочной железе и костях, в малых — в печени, селезенке и лимфатических узлах. При многократном внутривенном введении препарат и его метаболиты не кумулируются в организме. Проспидин и продукты его метаболизма быстро, но в малых количествах всасываются из желудочно-кишечного тракта и через кожу при введении внутрь или при накожной аппликации. Препарат проникает в ткань опухоли у крыс с саркомой 45. После внутривенного введения проспидин и продукты его биотрансформации быстро выводятся с мочой (в течение суток 80%); при введении внутрь выведение происходит через желудочно-кишечный тракт.

Дипин достаточно быстро покидает кровяное русло и накапливается в органах и тканях. После внутривенного введения радиоактивного дипина крысам с саркомой 45 наиболее высокие концентрации отмечены в печени, почках и гипофизе (1,1; 2 и 2,2% от введенного препарата), наиболее низкие — в костях (0,18%); в остальных органах и тканях препарат содержался в количестве 0,52—0,73%. В дальнейшем радиоактивность во всех органах снижается, за исключением костного мозга, в котором она сохраняется на одном уровне до 18 ч. Радиоактивность исчезает из органов через 24—48 ч [Чернов В. А. и др., 1978]. В организме крыс дипин превращается в 6 главных метаболитов, два из которых являются 2-хлорэтиламинопроизводными пиперазина [Сингин А. С. и др., 1978].

Фосфамид является диэтиленимидом 2-амидопиримидилфосфорной кислоты. В опытах на крысах показано, что после внутривенного введения быстро исчезает из крови и через 4 ч определяется в плазме в следовых количествах. Наибольшее количество препарата экскретируется с мочой в первые 3—4 ч. В крови, органах (печень, почки, селезенка, легкие, сердце, желудок) и моче крыс наряду с неизмененным фосфамидом обнаружены 2 его метаболита — N-пиримидил-2N¹-этилен-N²-хлор-

этилтриамид фосфорной кислоты и N-пиримидил-2-N¹,N²-ди-(2-хлорэтил)-триамид фосфорной кислоты [Преснова Ж. Ф. и др., 1978].

Метотрексат (метоптерин)-4-амино-¹⁰N-метилптеронилглутаминовая кислота — относится к группе антиметаболитов. Является антагонистом фолиевой кислоты. Применяется внутривенно и внутрь.

Изучение циркуляции препарата у мышей после внутрибрюшинного введения показало, что концентрация его в большинстве органов и тканей была выше, чем в крови; отношение концентрации в ткани к концентрации в плазме составляло для печени 10:1, для почек — 3:1, для желудочно-кишечного тракта — 300:1; через 1—2 ч после введения препарата концентрация его в желудочно-кишечном тракте в 100 раз превышала концентрацию в плазме [Bischoff K. V. et al., 1970]. Максимальный уровень метотрексата в крови у мышей при внутрибрюшинном введении в дозе 1,25 мг/кг и местном применении в виде 5% мази был практически одинаковым и составлял 0,75—0,85 мкг/мл; в печени наибольшее содержание препарата составляло 0,45 и 0,18 мкг/г [Stewart W. D. et al., 1972].

Изучение кинетики ³H-метотрексата у больных в онкологической клинике показало, что после приема внутрь в дозе 30 мг/м² наблюдалось быстрое всасывание его с достигением максимального уровня в крови через 1½ ч. Плазматический клиренс составлял 80 мл/мин, T_{50%} — 44 ч. При внутривенном введении метотрексата в той же дозе снижение концентрации в крови шло параллельно снижению концентрации, наблюдаемому после приема препарата внутрь; в последнем случае содержание его в крови были ниже. S_{кр.} после приема внутрь составляла 47,7% от величины, полученной при внутривенном введении. Из желудочно-кишечного тракта всасывалось 81—88% метотрексата [Wan S. H. et al., 1974]. После внутривенного введения препарата больным, страдающим опухолевыми заболеваниями, наблюдается трехфазное снижение его содержания в крови; T_{50%} в плазме для начального, среднего и конечного участков кривой равно соответственно 0,75; 3,49 и 26,99 ч [Huffman D. H. et al., 1973]. При местном применении метотрексата в виде 0,5% спиртового раствора, 0,2% мази или после внутрикожной инъекции 0,1 мл 0,5% раствора больным псориазом препарат ни в одном случае не был обнаружен в крови [Stewart W. D. et al., 1972].

При изучении кинетики метотрексата в крови у детей установлено, что в конце 6-часовой внутривенной инфузии в дозе 100 мг/кг концентрация его составляла 71—132 мкг/мл, через 30 ч — 0,04—7,3 мкг/мл, после введения в дозе 200 мг/кг — 257 и 0,03 мкг/мл, в дозе 300 мг/кг — 339 и 0 мкг/мл, в дозе 400 мг/кг — 404 и 3 мкг/мл, в дозе 500 мг/кг — 727 и 2,5 мкг/мл; T_{50%} препарата в крови составляло соответственно 125—195;

210; 160; 165 и 120 мин — в среднем 157 мин [Pratt S. B. et al., 1974]. Метотрексат связывается сывороткой крови человека в количестве 0—17% [Wan S. H. et al., 1974].

С мочой у мышей, получивших ³H-метотрексат внутривенно в дозе 3 мг/кг, выделялось 70% препарата, а 27% радиоактивности относилось к веществам, отличным от метотрексата, в кале эти соотношения составляли 19 и 72%. В моче и фекалиях мышей, получивших неомидин и сульфатиазол, содержание метотрексата составляло соответственно 77 и 86% [Zaharko D. et al., 1969].

У людей экскреция препарата с мочой составляет 86—88%, с фекалиями — 1,1—4,6% [Wan S. H. et al., 1974].

У детей в течение 6 ч в процессе внутривенной инфузии выводилось с мочой 35—53%, за 30 ч — в среднем 95% [Pratt S. B. et al., 1974].

Показатели выведения метотрексата и его метаболитов с мочой представлены в табл. 57.

Таблица 57. Экскреция метотрексата и его метаболитов¹ после приема внутрь и внутривенного введения препарата в дозе 30 мг/м²

Время, ч	Внутривенно		Внутри	
	метотрексат, %	метаболиты, %	метотрексат, %	метаболиты, %
4—5	98,8	1,2	92,4	7,6
7—9	100	0	92,0	8,0
11—13	100	0	43,0	57,0
13—24	96,4	3,6	62,6	37,4
24—36	85,6	14,4	13,1	86,9
36—48	59,5	40,5	4,3	95,7

¹ Данные S. H. Wan и др. (1974).

В опытах *in vitro* метотрексат метаболизировался алкоголь-оксидазой гомогенатов печени кроликов с образованием 7-оксиметотрексата; метаболит угнетал активность дигидрофолатредуктазы клеток лейкемии L-1210 мышей, но эффективность действия его значительно уступала действию метотрексата [Johns D. G., Loo T. L., 1977].

5-фторурацил — противоопухолевый антиметаболит, галоидо-замещенный аналог пиримидинового основания.

При внутривенном введении в дозе 10 мг/кг в крови мышей в первые минуты содержалось 50—75 мкг/мл препарата. Отмечалось резкое снижение концентрации его в крови, которая уже через 10—15 мин составляла 8—10 мкг/мл. У интактных мышей 5-фторурацил обнаруживался в течение 4 ч, у животных с опухолями — в течение 6 ч. У мышей с опухолями наблюдается более низкое содержание препарата в органах, он быстрее вы-

водится из организма, не повышается его содержание в печени, почках, селезенке, наблюдаемое у интактных животных [Смолянская А. З., Тугаринов О. А., 1969]. Через 5 мин после внутривенного введения в дозе 1 мг/кг в крови у кроликов содержалось 0,56 мкг/мл, а через 30 мин после внутривенного введения в дозе 10 мг/кг в крови у мышей — 0,036 мкг/мл; препарат преимущественно содержался в почках, органах пищеварения, печени и селезенке. Выводится 5-фторурацил с мочой в количестве 3,3% [Fujita H., Kimura K., 1970].

Фторафур — N'-(2-фуранидил-5-фторурацил) — комплекс фуранового производного и 5-фторурацила.

Максимальные концентрации в крови и органах животных определяются через 30 мин — 4 ч после введения. Препарат определяется в крови в течение 6 ч, в органах — в течение 24 ч. У животных с чувствительными опухолями концентрация фторафура во всех органах и крови была ниже, чем у интактных животных [Смолянская А. З., Тугаринов О. А., 1976].

Цитарабин — 1-β-D-арабинофуранозилцитозин — после внутривенного введения крысам быстро исчезает из крови и тканей; только в мозге концентрация препарата оставалась высокой в течение нескольких часов. Уровень препарата в почках был в 2 раза выше, чем в других тканях: наиболее низкие концентрации обнаруживали в ткани мозга [Ono Y. et al., 1972]. После внутрибрюшинного введения максимальные концентрации в крови наблюдали через 60—120 мин; T_{50%} равно 90 мин [Neil G. L. et al., 1971].

После введения внутрь всасывалось около 6% препарата [Ono Y. et al., 1972].

После внутривенного введения метаболиты препарата в моче крыс не обнаружены, а после введения внутрь найден 1-β-D-арабинофуранозилурацил. Предполагается, что образование последнего из цитарабина происходит при участии кишечной микрофлоры [Ono Y. et al., 1972].

После внутривенного введения цитарабина в дозе 47—3000 мг/м² больным, страдающим онкологическими заболеваниями, кривая элиминации препарата из плазмы носит двухфазный характер; начальная быстрая фаза с T_{50%}, равным 12 мин, и вторая, медленная фаза с T_{50%}, равным 111 мин. Установлена линейная зависимость между дозой лекарственного вещества и его концентрацией в плазме; 80% введенной радиоактивности обнаруживали в суточной моче, причем на долю неизмененного препарата приходилось 8%, на долю 1-β-D-арабинофуранозилурацила — 72%. Предшествующее лечение цитарабином не влияло на его фармакокинетику.

При интратекальном введении цитарабина в спинномозговой жидкости быстро создавалась высокая концентрация; выведение препарата из спинномозговой жидкости носило экспоненциальный характер с T_{50%}, равным 2 ч [Ho D. H. W., Frei E., 1971].

КОМБИНИРОВАННЫЕ
ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В настоящее время в связи с распространением инфекций, вызванных резистентными ко многим антибиотикам микробами или смешанной флорой, широкое применение получила комбинированная противобактериальная терапия.

С этой целью в клинике применяют как фиксированные комбинации противобактериальных средств (олететрин, пасомицин, стрептосалиюзид и др.), так и нефиксированные сочетания препаратов.

В связи с тем что при комбинированной противобактериальной терапии используют препараты с разными фармакологическими и фармакокинетическими свойствами, в ряде случаев возможно не только изменение противобактериального действия (суммация, синергизм и др.), но и изменение распределения их в организме.

В настоящем разделе приведены фармакокинетические свойства некоторых комбинированных противобактериальных препаратов.

Ампиокс — комбинированный препарат, состоящий из натриевых солей ампициллина и оксациллина.

После внутримышечного введения ампиокса собакам в дозе 30 мг/кг содержание ампициллина в крови через 30 мин, 1, 3, 6 ч составляло 18,5; 16,8; 4,72 и 1,3 мкг/мл, оксациллина — 8,1; 4,7; 0,45 и 0 мкг/мл [Васильев В. К., 1974]. При введении ампиокса внутрь в дозе 25 мг/кг концентрация в крови ампициллина в те же сроки равнялась 0,6; 1,94; 1,6 и 0,23 мкг/мл, оксациллина — 0,55; 2,2; 0,46 и 0 мкг/мл, в дозе 50 мг/кг — соответственно 0,96; 3,9; 3,3; 0,42 и 1,1; 3,1; 0,89; 0 мкг/мл, в дозе 100 мг/кг — 1,38; 7,5; 4,4; 0,75 и 1,8; 5,6; 1,5; 0 мкг/мл [Васильев В. К., 1976]. В том и в другом случае закономерность циркуляции антибиотиков при введении комбинированного препарата была такой же, что и при введении каждого антибиотика в отдельности.

Олететрин — комбинированный препарат, состоящий из олеандомицина ($1/3$) и тетрациклина ($2/3$).

В эксперименте было показано, что при введении обезьянам олететрина внутрь в количестве 250 000 ЕД максимальное количество его в крови определяется через 1 ч (1,8 ЕД/мл); через 12 ч в крови содержится 0,22 ЕД/мл. Суммарная активность олететрина в сыворотке крови определяется в течение более длительного времени, чем активность его компонентов [Гамма-введения собакам олететрина в дозе 7,5 мг/кг концентрация олеандомицина в крови составляла 3,5; 2,4; 1,2 и 0,19 мкг/мл, а тетрациклина — 2,3; 1,3; 0,15 и 0 мкг/мл; после введения оле-

андомицина в дозе 2,5 мг/кг его концентрация в крови была 3,2; 1,25; 0,2 и 0 мкг/мл, а после введения тетрациклина в дозе 5 мг/кг — 3,6; 2,3; 1,2 и 0,42 мкг/мл. В течение 24 ч после внутривенного введения олететрина с мочой выделилось 16,5% олеандомицина и 16,3% тетрациклина [Сторожев И. А. и др., 1967]. Существенные различия в содержании общего количества антибиотика и отдельных его компонентов в крови кроликов, собак и обезьян отсутствуют.

После приема олететрина внутрь в количестве 250 мг концентрация антибиотика в крови у людей через 1, 2, 6 и 12 ч составляет 0,2; 1,5; 0,45 и 0,25 мкг/мл; через 1, 2, 4 и 6—8 ч после внутримышечного введения — 1; 0,8; 0,3 и 0,07 мкг/мл. При приеме большими 250 000 ЕД олететрина максимальную концентрацию в крови определяли через 1 ч (1,15 ЕД/мл), а после приема 500 000 ЕД — 1,58 ЕД/мл [Ермольева З. В. и др., 1968]. После внутривенного введения антибиотик можно обнаружить в спинномозговой жидкости в количестве 2,7 мкг/мл у больных с внутричерепным гнойным процессом. После внутривенного капельного введения в количестве 500 мг антибиотик содержался в крови через 1 ч после окончания вливания в концентрации 19 мкг/мл, через 4—5 ч — 8 мкг/мл, через 10 ч — 4,9 мкг/мл [Руфанов И. Г. и др., 1962]. При использовании олететрина в виде аэрозоля концентрация его в содержимом полости рта, зева, носа, верхнечелюстных пазух и ткани миндалин была в несколько раз выше, чем при внутримышечном введении; после приема внутрь олететрин в указанных полостях и тканях не определяется [Зильбертруд Г. И., 1966].

Олеморфоциклин — комбинированный препарат, состоящий из олеандомицина и морфоциклина. После внутривенного введения олеморфоциклина в количестве 250 000 ЕД концентрация морфоциклина в крови у людей через 1, 3, 6 и 12 ч составляет 1,55; 0,86; 0,43 и 0,16 ЕД/мл; концентрация морфоциклина в крови в середине курса лечения (по 250 000 ЕД 2 раза в день) находится на уровне соответственно 2,8; 1,6; 0,95; 0,34 ЕД/мл, а в конце курса (через 12 ч) — 2,92; 1,73; 0,42 ЕД/мл. Концентрация олеандомицина в крови колебалась от 0,5 до 0,2 ЕД/мл в первые 1—3 ч до следов к 6-му часу [Лагерт И. Е., Фатеева Л. И., 1970]. По данным И. Д. Косачева (1970), концентрация морфоциклина в крови держится на достаточно высоких цифрах в течение суток, а олеандомицина — в течение 3 ч после внутривенного введения олеморфоциклина в количестве 125 000—250 000 ЕД. После внутривенного введения препарат обнаруживается в мокроте [Лагерт И. Е., Фатеева Л. И., 1970]. После внутрикостного введения олеморфоциклина в количестве 125 000—250 000 ЕД терапевтическая концентрация морфоциклина в крови сохраняется в течение 12 ч, олеандомицина — 1 ч [Косачев И. Д., 1970]. После использования олеморфоциклина в виде аэрозоля концентрация морфоциклина в мокроте больных

через 1, 3, 6 и 12 ч составляет 33,8; 15,3; 5,2 и 2,8 ЕД/мл, а концентрация олеандомицина — 17,7; 5,02; 1,9 и 1,5 ЕД/мл; препарат определяется в крови в концентрации 0,1—0,2 ЕД/мл [Лагерт И. Е., Фадеева Л. И., 1970].

После внутривенного введения олеморфоциклина выводится 85% морфоциклина и 25% олеандомицина с мочой; после окончания курса лечения препарат определяется в моче на протяжении 4—5 сут. После ингаляционного введения содержание морфоциклина в суточной моче составляет 4000 ЕД, а олеандомицина — 3200 ЕД [Лагерт И. К., Фадеева Л. И., 1970].

Левоморфоциклин — комбинированный препарат, состоящий из левомицетина и морфоциклина. В эксперименте установлено, что после внутривенного введения мышам левоморфоциклина (1 500 000 ЕД/кг морфоциклина и 7 500 000 ЕД/кг левомицетина) концентрация морфоциклина в крови через 1 ч достигает уровня 3,46 ЕД/мл, через 6 ч — 0,78 ЕД/мл, а концентрация левомицетина — 8,92 и 0,85 мкг/мл. После внутривенного введения левоморфоциклина кроликам (3 000 ЕД/кг морфоциклина и 15 мг/кг левомицетина) концентрация морфоциклина в крови через 1 ч составляет 1,2 ЕД/мл, через 6 ч — 0,26 ЕД/мл, а концентрация левомицетина — 5,4 и 0,5 мкг/мл. Антибиотик обнаруживают в органах мышей в течение 6 ч. Через 1 ч в моче мышей содержится 580 ЕД/мл морфоциклина и 310 мкг/мл левомицетина. Оба антибиотика определялись в моче через 24 ч. В моче кроликов через 3 ч обнаружено 170 ЕД/мл морфоциклина, а через 24 ч — 100 ЕД/мл; концентрации левомицетина в моче составляли соответственно 200 и 5 мкг/мл [Лагерт И. К. и др., 1970].

Пасомицин — парааминосалициловая соль дигидрострептомицина. ПАСК в молекуле дигидрострептомицина обеспечивает препарату значительную всасываемость из пищеварительного тракта и длительную циркуляцию в организме. После введения мышам пасомицина внутрь в количестве 5 мг максимальные концентрации дигидрострептомицина в крови (1,6 мкг/мл), печени (6,83 мкг/г), селезенке (2,8 мкг/г) и легких (3,1 мкг/г) определяются через 3 ч, а в почках (7,5 мкг/г) — через 6 ч; достаточно высокие концентрации дигидрострептомицина в крови обнаружены через 6 ч, в селезенке и легких — через 9 ч, печени — через 12 ч, в почках — через 24 ч после введения [Сулейманов Б. М., Ведьмина Е. А., 1968]. В опытах на собаках было установлено, что через 15, 30 мин, 1, 3, 5 и 24 ч после введения внутрь пасомицина в дозе 20 мг/кг концентрация дигидрострептомицина в крови составляет 0,94; 1,17; 1,88; 1,5; 2,03 и 0,64 мкг/мл, а после введения дигидрострептомицина сульфатного введения препаратов в той же дозе в крови содержалось 87,42; 49,99; 40,29; 20,2; 6,98; 1,99 и 20,54; 46,16; 52,6; 9,43; 3,41; 0 мкг/мл — следы [Лазарева Е. Н., Потравнова Р. С., 1966].

После ингаляции аэрозолей пасомицина антибиотик обнаружился в смывах из органов дыхания, в сыворотке крови и легких кроликов [Потравнова Р. С., Эйдельштейн С. И., 1967]. За 24 ч после введения пасомицина у собак с мочой выводится 64,7% дигидрострептомицина [Лазарева Е. Н., Потравнова Р. С., 1966].

При клиническом исследовании было установлено, что после внутримышечного введения пасомицина в крови у людей в течение 8 ч наблюдения создается концентрация дигидрострептомицина, несколько превышающая концентрацию сернокислого стрептомицина [Гаврильев С. С., 1966].

Стрептосалиюид — стрептомициновая соль салиюзида. В эксперименте на собаках было показано, что характер всасывания стрептосалиюзида отличается от всасывания стрептомицина сульфата, вводимого в той же дозе одновременно с введением внутрь салиюзида: максимальный уровень стрептомицина в крови выше и время, в течение которого создается этот уровень после введения стрептосалиюзида, короче, чем при введении стрептомицина; через 3 и 5 ч концентрация стрептомицина в крови в 1½ раза превышает таковую после введения стрептосалиюзида. Через 30 мин, 1, 3 и 5 ч после внутримышечного введения стрептосалиюзида в дозе 10 мг/кг уровень препарата в крови собак составлял 3,5—5,0; 3,75—8; 2,5—6 и 2,2 мкг/мл, а после внутривенного введения в той же дозе — 40—52,5; 15—22,5; 6—12,7 и 1,36—3,17 мкг/мл. При внутривенном введении стрептосалиюзида кроликам и собакам создается более высокий уровень концентрации препарата в спинномозговой жидкости, чем после введения стрептомицина сульфата [Вейс Р. А., 1969]. После ингаляций аэрозолей стрептосалиюзида препарат обнаруживается в смывах из органов дыхания, в сыворотке крови и легких [Потравнова Р. С., Эйдельштейн С. И., 1967]. При длительной ингаляции кроликам электроаэрозолей стрептосалиюзида уровень концентрации в течение 24 ч составляет в смыве из органов дыхания — 4,54—1,21 мкг/мл, в легких — 6,45—1,18 мкг/г, крови — 1,03—0,26 мкг/мл, моче — 14,04—1,77 мкг/мл, почках — 0,64—0,27 мкг/г, печени — 0,44—0,16 мкг/г, желчи — 6,08—0,65 мкг/мл и селезенке — 1,06—0,29 мкг/г [Власов А. И. и др., 1966].

Дипасфен — комплексный препарат, состоящий из дихлортетрациклина, пасомицина и феноксиметилпенициллина. Фармакокинетические особенности компонентов, входящих в препарат, обеспечивают создание в крови высоких концентраций в течение 6 ч и длительность циркуляции в организме. В эксперименте на обезьянах было показано, что после введения внутрь дипасфена в количестве 500 000 ЕД входящие в препарат антибиотики определялись в крови через 30 мин, достигая максимальных величин через 1 ч; через 6 ч уровень концентрации дибиомицина и пасомицина в крови снижался, а феноксиме-

тилпенициллин не обнаруживался. Дипасфен определяли в крови в течение 24—30 ч [Гамалея Л. А. и др., 1970]. При лечении дипасфеном больных с ожогами (в дозе 250 000 ЕД) антибиотики сохраняли свои особенности распределения в организме: феноксиметилпенициллин достигал максимального уровня через 1 ч, пасомицин — через 3 ч, дихлортетрациклин — через 6 ч. Благодаря особенностям циркуляции отдельных антибиотиков высокий противобактериальный уровень сыворотки крови поддерживается в течение более чем 6 ч. Длительность циркуляции обеспечивается пасомицином (36 ч) и дихлортетрациклином (до 24 ч); феноксиметилпенициллин уже через 12 ч в крови не определяется [Ведьмина Е. А. и др., 1968]. После приема дипасфена в количестве 250 000 ЕД дихлортетрациклин определяется в крови и миндалинах больных в максимальных концентрациях через 6 ч (2,7 мкг/мл и 2,49 мкг/г), дигидрострептомицин — через 3 ч (2,7 мкг/мл и 2,5 мкг/г), а феноксиметилпенициллин — через 1 ч (3,7 мкг/мл и 4,3 мкг/г). Дихлортетрациклин находили в крови и миндалинах в течение 24 ч, дигидрострептомицин — 48 ч (0,13 мкг/мл и 0,06 мкг/г), феноксиметилпенициллин — 6 ч [Ведьмина Е. А. и др., 1968].

Бактрим — комбинированный препарат, состоящий из триметоприма и сульфаметоксазола. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Через 30 мин, 1, 2, 4, 6, 16 и 24 ч после однократного введения внутрь сульфаметоксазола в дозе 100 мг/кг уровень концентрации в крови крыс составляет соответственно 15,1; 16,9; 17,8; 19,4; 15,5; 1,8 и 0,6 мкг/мл, а после введения того же количества бактрима в дозе 20 мг/кг — 14,2; 16,9; 17,8; 19,4; 17,7; 2,3 и 1,1 мкг/мл. Концентрация сульфаниламида в мозге на протяжении 24 ч составляла 3,5—0,1 мкг/г, легких — 4,5—0,1 мкг/г, печени 6,7—0,1 мкг/г, почках — 8,1—0,2 мкг/г, селезенке — 5,4—0 мкг/г, а после введения в сочетании бактрима — 3,1—0,1; 4,8—0,3; 6,4—0,2; 6,8—0,3; 5—0,1 мкг/г [Kitakase T. et al., 1973]. По данным К. Mashimoto с соавт. (1973), при введении крысам внутрь триметоприма в дозе 20 мг/кг и сульфаметоксазола в дозе 100 мг/кг уровень концентрации первого препарата в сыворотке на протяжении 6 ч составлял 0,53—менее 0,2 мкг/мл, в печени — 4,65—2,75 мкг/г, почках — 11,5—5,1 мкг/г, легких — 5—2,6 мкг/г, селезенке — 2,7—менее 1 мкг/г, мышце — 2—1,3 мкг/г, а второго препарата — соответственно 106,1—65 мкг/мл, 40,5—72; 34,6—75; 40—110; 17,5—75 и 17,5—115 мкг/г.

Быстро всасываясь из желудочно-кишечного тракта, препарат создает высокий и длительно сохраняющийся уровень концентрации в крови. После приема бактрима (160 мг триметоприма и 800 мг сульфаметоксазола) время достижения максимального уровня концентрации в крови сульфаметоксазола (51,6 мкг/мл) составляло 3 ч, для триметоприма (1,85 мкг/мл) — 2½ ч. Концентрация в крови в «нулевое время» составляла

52,8 и 1,48 мкг/мл, объем распределения — 24,4 и 181,2% от массы тела, $T_{50\%}$ в крови общего сульфаниламида — 12,1 ч, свободного сульфаниламида — 9 ч, триметоприма — 11,5 ч, количество метаболизированного сульфаметоксазола через 4 ч — 24,9%, через 24 ч — 48,5% [Rieder J., Schwartz D. E., 1975].

Добавление триметоприма (160 мг) существенно не влияло на уровень концентрации в крови исследуемых сульфаметоксазола (800 мг), а также на $T_{50\%}$ сульфаниламида в крови — 10,2—11,5 и 10—11,3 ч [Nittle H., Büttner H., 1974]. Отношение уровней концентрации свободного сульфаметоксазола и триметоприма в крови равно 10:1—50:1 [Mashimo K. et al., 1973]. Изучение кинетики комбинированного препарата при повторном введении показало, что после 1-го и 15-го приема 2 таблеток максимальный уровень концентрации в крови триметоприма составлял 2,7 и 3,5 мкг/мл (через 3, 2 и 1 $\frac{1}{4}$ ч), а сульфаметоксазола — 40 и 90 мкг/мл (через 4,3 и 3,3 ч); площадь, ограниченная кривой концентрации в крови, составляла для триметоприма после 1-го приема 23,7 мкг/мл в час, после 15-го — 27,6 мкг/мл в час, для сульфаметоксазола — 570 и 830 мкг/мл в час, а $T_{50\%}$ триметоприма — 17,3 и 16,1 ч, сульфаметоксазола 11,1 и 10,1 ч [Fowle A. S. E., 1973]. После приема больших доз препарата (960 мг триметоприма и 4800 мг сульфаметоксазола) максимальные уровни концентрации триметоприма, общего и свободного метоксазола составили соответственно 9,2; 259,4 и 233,7 мкг/мл, а $T_{50\%}$ в крови — 16,7; 14,6 и 12,9 ч [Fass R. J. et al., 1977].

После окончания внутривенной инфузии, проводимой в течение 1 ч 160 мг триметоприма и 800 мг сульфаметоксазола, уровень концентрации в крови препаратов составлял соответственно 3,4 и 46,3 мкг/мл, через 8 ч — 1,8 и 23,8 мкг/мл, $T_{50\%}$ — 7,7 и 8,5 ч, объем распределения — 722 и 272 мкг/кг, плазматический клиренс — 1,13 и 0,04 мл/мин на 1 кг [Grose W. E. et al., 1979].

У женщин при беременности сроком 8—20 нед содержание триметоприма и сульфаметоксазола в крови достигало максимальных величин (1,5 и 51,2 мкг/мл) через 4 ч, а в амниотической жидкости (0,4 и 7,9 мкг/мл) — через 14 и 10 ч [Ylikorkkala O. et al., 1973].

Триметоприм и сульфаметоксазол связываются у здоровых людей сывороткой крови на 69,6 и 62,2%, у больных с нарушенной функцией почек (при нормальном содержании альбумина в крови) — на 66 и 38,3%, у больных с низким содержанием альбумина в крови — на 70 и 14,7% [Craig W. A., Kupin S. M., 1973].

Препарат в больших количествах выводится с мочой. В течение 48 ч с мочой выводится 60% триметоприма, 80,2% общего и 37,4% свободного сульфаниламида. Уровень концентрации триметоприма в моче на протяжении 48 ч колебался от 502 до 114 мкг/мл, общего сульфаниламида — от 2858 до 627 мкг/мл, свободного — от 1430 до 265 мкг/мл; максимальные уровни

концентрации препаратов в моче наблюдались в интервале 2—8 ч [Fass R. J. et al., 1977]. В течение 8 ч после внутривенного введения выделялось 21,6% триметоприма и 22,1% свободного и 8,3% ацетилированного сульфаниламида [Grose W. E. et al., 1979].

Изучение уровня концентрации препарата в желчи через 2 и 4 ч после приема 320 мг триметоприма и 1600 мг сульфаметоксазола показало, что у больных с нормальной функцией печени он составляет 159,7 и 166,7 мкг/мл, у больных с циррозом печени — 57,6 и 128,0 мкг/мл, а у больных с заболеваниями печени, не сопровождающимися циррозом, — 64,5 и 183,9 мкг/мл [Neuman M. et al., 1972].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние 10—15 лет были годами бурного развития фармакокинетики. Это нашло отражение, в частности, в том, что некоторые лекарственные средства применяются по индивидуальным схемам на основе данных о распределении препарата у конкретного больного. Уже в настоящее время ясны несомненные преимущества подобного использования данных фармакокинетики. В главе 1 говорилось об областях практического приложения фармакокинетики. Эти области умножаются. Можно думать, что фармакокинетика, в том числе вопросы биодоступности лекарственных средств, имеет основание стать самостоятельной научной дисциплиной.

Очевидно, исследование фармакокинетики химиотерапевтических препаратов, кроме их самостоятельного значения, будет и в дальнейшем играть большую роль в развитии фармакокинетики вообще.

В настоящее время трудно представить себе разработку методики применения нового химиотерапевтического препарата без использования данных о его кинетике в организме. В редких случаях, когда еще отсутствует адекватный метод определения содержания данного соединения в организме, его практическое использование должно считаться в той или иной мере предварительным.

Из многочисленных направлений в изучении фармакокинетики химиотерапевтических препаратов можно выделить одно, несомненно представляющее очень большой интерес и разработку при этом в самой малой степени. Речь идет о проникновении препаратов в клетки организма и их внутриклеточном распределении. При этом мы говорим лишь о количественных показателях, включающих и сведения о содержании данного соединения в клетке в свободном и связанном состоянии. Необходимость ответа на последний вопрос обусловлена данными о высоком связывании антибиотиков митохондриями клеток (гла-

ва б). Несомненно, задача количественного изучения внутриклеточного распределения химиотерапевтических препаратов относится к разряду наиболее трудных в фармакокинетике. Она осложняется еще и тем, что связывание препарата органоидами клеток — процесс, который во всяком случае может быть частично обратимым, а это значит, что любое нарушение структуры клетки может привести к изменению распределения в ней изучаемого препарата и, следовательно, получению артефактов. Несмотря, однако, на все трудности, экспериментальное решение задачи возможно.

Отмечая это направление фармакокинетики химиотерапевтических препаратов, мы одновременно хотим подчеркнуть, что развитие ряда других ее областей, уже сейчас столь важных для практической химиотерапии, необходимо.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адамович В. Н., Гурьян И. Е., Рейдерман И. Б., Деев А. Д. Туберкулоstaticкая проба у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких при химиотерапии этамбутолом в комбинации с препаратами первого и второго ряда.— Антибиотики, 1974, № 4, с. 371—374.
- Акжигитов Г. Н., Грач З. Я., Рубцова Л. К., Королева В. Г., Позднякова В. П. Применение гликоциклина в лечении больных острым гепатитом и холепанкреатитом.— Антибиотики, 1969, № 2, с. 174—178.
- Алеутский Н. Н. Связывание тетрациклинов почками кроликов, крыс и собак при экспериментальном нефрите и гипертонии.— Антибиотики, 1968, № 3, с. 247—251.
- Алеутский Н. Н., Алеутская Л. К., Нифонтова В. В. К вопросу о содержании тетрациклонов в организме крыс в норме, при инфицировании и при нефрите, не осложненном и осложненном инфекцией.— Антибиотики, 1973, № 4, с. 361—364.
- Антонова Л. Н., Тимина В. П. Сравнительная эффективность ампициллина и бензилпенициллина при генерализованных формах менингококковой инфекции.— Антибиотики, 1976, № 8, с. 741—745.
- Архипова О. П., Уварова О. А. Влияние витамина D₂ на лечебный эффект стрептомицина в условиях экспериментального туберкулеза.— Антибиотики, 1972, № 7, с. 654—658.
- Барна К., Сабад Ф., Барнова Е. Распределение антибиотиков в крови. Пенициллин и эритроциты.— Антибиотики, 1966, № 2, с. 161—165.
- Батуаушвили Т. А. Степень дисперсности левомицитина и ее влияние на интенсивность всасывания.— Антибиотики, 1980, № 8, с. 585—589.
- Бобиков Е. В., Сазыкин Ю. О., Терентьева Т. Г., Радзиевская В. В. Изучение распределения ¹⁴C-дактиномицина в организме интактных мышей и мышей с лимфомой ЛЮО-1 и меланомой Гардинга — Пасси.— Антибиотики, 1971, № 8, с. 718—722.
- Бобров В. И., Яковлев В. П. Связывание сульфаниламидов длительного и сверхдлительного действия сывороткой крови. Хим.-фарм. журн., 1978, № 1, с. 25—28.
- Богомолова Н. С., Горяйнов В. А., Виноградова Л. Н. Применение цепорина у больных после аллотрансплантации трупной почки.— Антибиотики, 1980, № 4, с. 299—302.
- Бодункова Л. Е., Березина Е. К., Королева Е. Г., Самойлова Л. Н., Навашин С. М. Метациклин — химиотерапевтическая активность и особенности фармакокинетики.— Антибиотики, 1975, № 11, с. 1014—1018.
- Болотина А. Ю., Михайлова И. Н. О дюрантных свойствах бициллина-5 при проведении профилактики рецидивов ревматизма у взрослых.— Сов. медицина, 1969, № 2, с. 39—42.
- Бохуа Н. К., Васина Т. А., Плоткина Н. С. Применение линкомицина у больных с хирургическими заболеваниями сосудов.— Антибиотики, 1971, № 11, с. 1029—1031.
- Варшавский Б. Я., Сазонов В. Ф., Бирюля В. Н. К фармакокинетики пенициллина при его повторных введениях.— Антибиотики, 1974, № 11, с. 981—984.
- Васильев В. К. Концентрация пенициллинов в крови при внутримышечном

- введении комбинированного препарата ампиокса.— Антибиотики, 1974, № 2, с. 166—169.
- Васильев В. К.* Фармакокинетика пенициллинов в крови у собак при введении внутрь комбинированного препарата ампиокса.— Антибиотики, 1976, № 11, с. 1000—1002.
- Васильев В. К.* Изучение фармакокинетики диклоксациллина при парентеральном его применении в эксперименте.— Антибиотики, 1977, № 5, с. 450—454.
- Васильев В. К., Королева В. Г.* Результаты экспериментального изучения фармакокинетики полимиксина В сульфата.— Антибиотики, 1976, № 7, с. 621—624.
- Васильева Т. В., Драгоманов Д. С., Рахманова Н. В.* Изучение терапевтической эффективности оксациллина при лечении больных заразными формами сифилиса.— Антибиотики, 1975, № 5, с. 471—474.
- Ватин А. Е., Филатов П. П.* Фармакокинетика ^{14}C -одиномцилина в организме мышей с лимфосаркомой (штамм ЛИО-1).— Антибиотики, 1975, № 1, с. 6—11.
- Ведьмина Е. А., Васина Т. А., Гамалея Л. А. и др.* Проникновение и динамика концентраций в лимфаденоидной ткани и крови больных дихлортетрациклина, пасомидина и феноксиметилпенициллина при введении их в комплексном препарате.— Антибиотики, 1969, № 12, с. 1123—1127.
- Воронцова Г. В., Сазонов В. Ф.* Влияние гепарина на концентрацию пенициллина в крови у животных с экспериментальной пневмонией.— Антибиотики, 1973, № 6, с. 551—553.
- Гавелка И.* Билиарная экскреция хлорамфеникола. П. Сравнение разных лекарственных форм для перорального применения.— Чехосл. мед. обзор, 1972, № 4, с. 228—235.
- Гейтман И. Я., Кивман Г. Я.* Сравнение метода гельфильтрации с широко применяемыми при изучении связывания пенициллинов сывороточными белками.— Антибиотики, 1970, № 5, с. 431—434.
- Гейтман И. Я., Кивман Г. Я., Неугодова Н. П., Фирсов А. А.* Изучение взаимодействия сульфаниламидов с сывороткой крови и эритроцитами и определение свободной фракции препаратов в крови.— Хим.— фарм. журнал, 1980, № 4, с. 11—15.
- Гейтман И. Я., Кивман Г. Я.* Проникновение антибиотиков в экспериментальные очаги воспаления под влиянием протеолитических ферментов.— Антибиотики, 1976, № 10, с. 927—932.
- Гейтман И. Я., Бутылина Л. В., Кивман Г. Я.* Сравнение влияния трипсиона и химотрипсиона на фармакокинетику пенициллинов в организме крыс.— Антибиотики, 1975, № 11, с. 1019—1023.
- Герасимова С. С., Гершанович В. Н.* О поступлении фузидина в клетки *Staph. aureus*, *E. coli* и клетки фибробластов эмбрионов кур.— Антибиотики, 1973, № 10, с. 918—921.
- Гигаури В. С., Коротеев А. В., Виноградова Л. Н., Богомолова Н. С., Качко Э. В.* Концентрация ампициллина в крови при безыгольном струйном и игольно-шприцевом способах введения.— Антибиотики, 1978, № 4, с. 341—345.
- Гинзбург Т. С., Бялик И. Б.* Концентрация этамбутола в крови больных туберкулезом легких.— Пробл. туб. 1971, № 7, с. 32—35.
- Гинзбург Т. С., Дабкина Р. О.* Противотуберкулезная активность и фармакокинетика рифампицина.— Антибиотики, 1972, № 7, с. 607—611.
- Говорович Е. А., Маршак А. М., Яковлев В. П.* Опыт клинического применения рифампицина SV.— Антибиотики, 1972, № 11, с. 1022—1025.
- Гейтман И. Я., Кивман Г. Я. и др.* Клинико-экспериментальные параллели при изучении влияния химотрипсиона на фармакокинетику антибиотиков.— Антибиотики, 1975, № 4, с. 319—323.
- Гольдберг Л. Е., Кунрат И. А. и др.* Изучение токсичности, фармакокинетики и фармакодинамики отечественного блеомицина-блеомицетина при однократном введении лабораторным животным.— Антибиотики, 1979, № 5, с. 363—368.

- Гольдберг Л. Е., Филиппосьяну С. Т., Кунрат И. А., Степанова Э. С., Шепелевцева Н. Г. Изучение токсичности, фармакокинетики и фармакодинамики нового противоопухолевого антибиотика карминомицина.— Антибиотики, 1974, № 1, с. 57—62.
- Гольдберг Л. Е., Шепелевцева Н. Г., Филиппосьяну С. Т., Вертоградова Т. П., Белова И. П., Кунрат И. А.— Изучение острой токсичности карминомицина при пероральном введении лабораторным животным.— Антибиотики, 1978, № 2, с. 128—135.
- Добровольская Л. И., Горпинченко И. И. Концентрация бенемидина (рифампицина) в экскретах половых желез у больных хроническим простатитом. Антибиотики, 1980, № 4, с. 296—299.
- Думова А. М., Харитоненко Т. С., Фатеева Л. И. Кинетика хлорлинкоцина у животных с нарушенным гормональным балансом.— Антибиотики, 1975, № 7, с. 649—652.
- Ермольева З. В., Гамалея Л. А., Васина Т. А., Ведьмина Е. А., Скуркович Г. В. Концентрация оксациллина, метициллина и верациллина в сыроворотке крови и миндалинах больных с хроническим тонзиллитом.— Антибиотики, 1969, № 10, с. 918—921.
- Ермольева З. В., Млаховский А. В., Гамалея Л. А., Коган Р. Д. Применение олететрина при лечении больных гонореей.— Вестн. дерматол, 1968, № 4, с. 81—86.
- Жуков В. Г., Навашин С. М. Изучение антимикробного действия метициллина и оксациллина в культуре ткани.— Антибиотики, 1965, № 4, с. 318—322.
- Зак А. Ф. Активность мономицина, неомидина, стрептомицина при экспериментальной инфекции культуры ткани.— Антибиотики, 1967, № 10, с. 926—933.
- Зак А. Ф., Ермолова О. Б., Наволоцкая Т. И. Экспериментальное изучение свойств цефалоридина (цепорина).— Антибиотики, 1973, № 11, с. 1037—1041.
- Зельдер И. З., Ануфриева Р. Г. и др. Сравнительное изучение распределения рифампицина в организме беременных и небеременных белых крыс при ингаляционном введении антибиотиков.— Антибиотики, 1980, № 2, с. 126—129.
- Иванов К. С., Веровая А. В. и др. Влияние фуросемида на фармакокинетику бензилпенициллина и проникновение его через гематоэнцефалический барьер при менингококковом менингите в эксперименте и в клинике.— Антибиотики, 1977, № 6, с. 530—536.
- Иоффе Р. А. Биотрансформация рифампицина у больных туберкулезом легких.— Антибиотики, 1977, № 2, с. 177—180.
- Каграманов А. И., Козулицына Т. И., Сенников Г. Н. Концентрация цикloserина в крови больных легочным туберкулезом.— Антибиотики, 1969, № 1, с. 89—92.
- Калинина Н. А., Гейтман И. Я. и др. Влияние продигозана на распределение антибиотиков в крови и органах крыс.— Антибиотики, 1972, № 6, с. 532—535.
- Канорский И. Д., Королева В. Г., Светухин А. М. Исследование динамики концентраций морфоциклина и канамицина при внутрисосудистом способе их введения.— Антибиотики, 1974, № 5, с. 465—468.
- Карачунский М. А., Дорожкова И. Р. Динамика проникновения стрептомицина через воспалительно измененный тканевый барьер у больных туберкулезом легких.— Антибиотики, 1970, № 6, с. 557—560.
- Карачунский М. А., Дорожкова И. Р. Влияние гормонотерапии преднизолоном и инсулином на динамику проникновения стрептомицина через воспалительно измененный тканевый барьер у больных туберкулезом легких.— Антибиотики, 1970, № 10, с. 904—908.
- Кивман Г. Я., Гейтман И. Я. Влияние сыворотки крови больных с выраженной диспротеинемией на активность антибиотиков.— Антибиотики, 1971, № 11, с. 1049—1052.

- Кивман Г. Я., Гейтман И. Я. Взаимодействие антибиотиков с индивидуальными сыворотками крови человека и животного.— Антибиотики, 1972, № 5, с. 467—471.
- Кивман Г. Я., Гейтман И. Я., Шарафеев А. Г. Взаимодействие антибиотиков-аминогликозидов с эритроцитами крови человека.— Антибиотики, 1971, № 12, с. 1088—1091.
- Кивман Г. Я., Гейтман И. Я. и др. Изучение влияния протеолитических ферментов на фармакокинетику тетрациклина у крыс.— Антибиотики, 1973, № 6, с. 553—557.
- Кивман Г. Я., Косолапова А. В., Петрова И. В., Яковлев В. П. Действие канамицина и флоримицина на микобактерии туберкулеза, расположенные внутриклеточно, и некоторые закономерности взаимодействия этих антибиотиков с клетками организма.— Антибиотики, 1969, № 7, с. 630—635.
- Кивман Г. Я., Рудзит Э. А., Абаза И. Б. Влияние гомогенатов органов крыс на активность полусинтетических пенициллинов.— Антибиотики, 1970, № 8, с. 707—712.
- Кивман Г. Я., Яковлев В. П., Косолапова А. В. Распределение в крови и органах животных водорастворимых производных тетрациклина.— Антибиотики, 1971, № 8, с. 722—727.
- Кивман Г. Я., Яковлев В. П. Проникновение в клетки организма и внутриклеточное распределение антибиотиков.— Антибиотики, 1971, № 12, с. 1120—1129.
- Климов А. Н. Пенициллины и цефалоспорины.— Л.: Медицина, 1973.
- Климова В. С. Сравнительное изучение распределения цефалексина и цефрадина в организме крыс.— Антибиотики, 1979, № 10, с. 764—767.
- Козулицина Т. И., Коротаев Г. А. Фармакокинетика противотуберкулезных препаратов.— В кн.: Химиотерапия туберкулеза легких, М., 1980, с. 44—75.
- Комиссаров И. А. Фармакокинетика ампицилина при перитоните у детей.— Антибиотики, 1978, № 8, с. 751—756.
- Королева В. Г. Влияние протеолитических ферментов на фармакокинетику канамицина в условиях экспериментальной гнойной инфекции.— Антибиотики, 1978, № 10, с. 916—918.
- Королева В. Г., Навашин С. М., Симагина Н. П. Всасывание, распределение и выделение фузидина в организме животных.— Антибиотики, 1971, № 10, с. 926—928.
- Королева В. Г., Фомина И. П. Фармакокинетика линкомицина у экспериментальных животных.— Антибиотики, 1976, № 12, с. 1090—1093.
- Королева В. Г., Фомина И. П. Фармакокинетика рифампицина у экспериментальных животных.— Антибиотики, 1976, № 8, с. 722—725.
- Костюк Ю. Н. Активность пенициллина и тетрациклинов в присутствии эритроцитов.— В кн.: Материалы к юбилейной конференции общества, посвященной 50-летию советского здравоохранения. Кемеровский госмединститут, Кемеровское отделение Всес. физиологического об-ва им. И. П. Павлова. Кемерово, 1968, с. 59—63.
- Костюк Ю. Н., Кивман Г. Я. Распределение различных пенициллинов в эритроцитах.— Антибиотики, 1968, № 3, с. 264—269.
- Крылов Ю. Ф. Влияние пенициллина на распределение сульфаниламидов в организме при применении их курсами.— Антибиотики, 1964, № 1, с. 53—60.
- Куликов В. И., Куликова Н. Н., Минасова Г. С., Снекуна Ф. А. Фармакокинетика метциллина, оксациллина и цефалоридина в организме родильниц.— Антибиотики, 1978, № 12, с. 1108—1112.
- Куликова Д. А., Рудзит Э. А. О влиянии фуросемида на распределение пенициллина в организме лабораторных животных.— Антибиотики, 1972, № 3, с. 259—262.
- Куликова Д. А., Рудзит Э. А. О влиянии некоторых диуретиков на циркуляцию пенициллинов в организме крыс.— Антибиотики, 1974, № 2, с. 157—160.

- Кунрат И. А. Всасывание, распределение и выделение противоопухолевого антибиотика брунеомицина.— Антибиотики, 1967, № 4, с. 320—324.
- Кунрат И. А. Всасывание, распределение и выделение из организма животных антибиотика линкомицина.— Антибиотики, 1968, № 7, с. 613—617.
- Куприянова Т. С. Об опыте местного лечения ожоговых ран аэрозолями сульфамидных препаратов и диоксидина.— В кн.: Новые антибактериальные препараты.— М.: Медицина, 1974, с. 29—30.
- Ляшенко Ю. И. Влияние функционального состояния внутренних органов на фармакокинетику бензилпенициллина при ангине.— Антибиотики, 1979, № 4, с. 303—306.
- Лагерт И. К. Всасывание, выделение, распределение леворина и его натриевой соли.— В кн.: Леворин и его клиническое применение.— Л.: Медицина, 1970, с. 79—86.
- Лагерт И. К., Фатеева Л. И. Циркуляция, распределение и кинетика выведения олеоморфоциклина из организма больных.— В кн.: Материалы VI научной сессии Ленинградского НИИ антибиотиков.— Вып. 6.— 1970, с. 96—98.
- Левин А. И., Соминич Л. И. Опыт клинического применения сульфадиметоксина и сульфамонетоксина при некоторых заболеваниях желчных путей и системы дыхания.— В кн.: Новые антибактериальные препараты.— М.: Медицина, 1974, с. 49—51.
- Лившиц А. В., Яковлев В. П. Динамика циркуляции доксициклина у больных с травматическим поражением спинного мозга.— Антибиотики, 1972, № 9, с. 844—847.
- Лобусева А. Н., Васильев В. К., Березина Е. К., Сперанская О. Н., Фомина И. П. Диклоксациллин: химиотерапевтическое действие и особенности кинетики в эксперименте.— Антибиотики, 1975, № 7, с. 640—646.
- Лурье Л. А. Циркуляция изоксазолилпенициллинов у хирургических больных.— Антибиотики, 1971, № 10, с. 944—948.
- Лурье Л. А., Яковлев В. П. Всасывание и выведение оксациллина у больных мочекаменной болезнью.— Антибиотики, 1972, № 2, с. 159—163.
- Лященко Ю. И. Распределение тетрациклина в организме здоровых лиц и больных ангиной.— Антибиотики, 1976, № 9, с. 817—819.
- Майорова В. А. Проникновение антибиотиков тетрациклинового ряда в макрофаги *in vivo*.— Антибиотики, 1967, № 6, с. 500—503.
- Майчук Ю. Ф. Антибиотики в офтальмологии.— М.: Медицина, 1973.
- Малек П., Кольц Я., Седлок Й. Эндотоксинальный шок и тетрациклиновые антибиотики.— Антибиотики, 1974, № 12, с. 1059—1063.
- Маркович М. Н., Ландау М. А., Рудзит Э. А. О молекулярном механизме связывания пенициллинов с сывороточным альбумином.— Антибиотики, 1977, № 10, с. 901—909.
- Маркович М. Н., Рудзит Э. А., Ландау М. А. Молекулярные аспекты взаимодействия пенициллинов с сывороточным альбумином. Обзор.— Антибиотики, 1978, № 7, с. 654—666.
- Маршак А. М., Яковлев В. П., Лурье Л. А. Циркуляция полусинтетических пенициллинов широкого спектра у больных мочекаменной болезнью.— Антибиотики, 1970, № 8, с. 740—743.
- Мельникова В. М., Маркова О. Н., Гладштейн А. И., Баранова Э. Б., Тузова З. Г. Итоги десятилетнего применения линкомицина (1966—1976) в клинике центрального научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова.— Антибиотики, 1978, № 3, с. 268—272.
- Минасова Г. С., Зак И. Р., Соболев В. Р. Сравнительная характеристика всасывания и распределения тетрациклина и его производных у больных эндометритами.— Антибиотики, 1970, № 11, с. 1044—1046.
- Модр З., Дворжачек К. Фармакокинетика ампициллина и гентациллина.— Чехосл. мед. обзор., 1970, ч 2, с. 88—100.
- Мочалова Т. П., Каневская С. С., Данилова Н. К. Концентрация рифампицина в крови, моче и почечной ткани у больных туберкулезом почек.— Антибиотики, 1973, № 2, с. 178—180.
- Навашин С. М., Королева В. Г., Самойлова Л. Н., Петракович Г. Н., Клиена-

- швили А. Д. Доксидциллин и метациллин, некоторые особенности химиотерапевтического действия и фармакокинетики. — Антибиотики, 1971, № 9, с. 789—793.
- Навашин С. М., Фомина И. П. Полусинтетические пенициллины. — М.: Медицина, 1974.
- Навашин С. М., Фомина И. П., Петрова М. А., Кузнецова С. М., Позднякова В. П. Фузидин — основные свойства и место в современной терапии гнойно-воспалительных процессов. — Антибиотики, 1976, № 11, с. 979—985.
- Навашин С. М., Фомина И. П., Сазыкин Ю. О. Антибиотики группы аминогликозидов. — М.: Медицина, 1977.
- Наумова В. И., Сергеева Т. В. и др. Некоторые показатели фармакокинетики пенициллина и ампициллина при заболеваниях почек у детей. — Антибиотики, 1979, № 11, с. 856—859.
- Неугодова Н. П., Кивман Г. Я., Гейтман И. Я. Связывание сульфамонотоксина и его N-метилглюкаминной соли белками и эритроцитами крови человека. — Хим.-фарм. журнал, 1977, № 1, с. 23—26.
- Неугодова Н. П., Гейтман И. Я., Кивман Г. Я. Основные направления изучения связывания сульфаниламидов в крови (Обзор). — Хим.-фарм. журнал, 1979, № 6, с. 13—18.
- Неуyman Н. И., Барков В. Н. Распределение мономицина в органах и тканях лабораторных животных при различных путях его введения. — Антибиотики, 1970, № 1, с. 67—71.
- Нефедова Э. В. Механизм снижения концентрации пенициллина в сыворотке крови при его повторном применении. — Антибиотики, 1967, № 6, с. 510—513.
- Павлов Е. П. Влияние кратковременного внутриклеточного пребывания стафилококков на их физиологическую чувствительность к некоторым антибиотикам. — Антибиотики, 1972, № 8, с. 711—713.
- Павлов Е. П., Тушов Э. Г. Снижение физиологической чувствительности к рифампицину у микробов золотистого стафилококка, развившихся в ткани внутри фагоцитов и вне клеток. — Антибиотики, 1974, № 11, с. 96.
- Падейская Е. Н., Полухина Л. М. Современное состояние вопроса о применении сульфаниламидных препаратов в терапии инфекционных заболеваний. — В кн.: Сборник трудов ВНИХФИ. — Вып. 2. — 1971, с. 129—146.
- Падейская Е. Н., Полухина Л. М. и др. Изучение распределения диоксилина и хиноксидина в эксперименте на животных. — В кн.: Фармакокинетика и метаболизм лекарственных препаратов. М., 1978, с. 126—135.
- Падейская Е. Н., Полухина Л. М., Першин Г. Н. Экспериментальное изучение сульфурметоксина (фаназила) и сульфаметомидина (метофадина). — Фармакол. и токсикол., 1971, № 5, с. 609—614.
- Падрон Э., Карпов В. Л., Гаузе Г. Г., Дудник Ю. В. Распределение ³H-брунеомицина в опухолевых клетках. — Антибиотики, 1974, № 5, с. 387—389.
- Панченков Р. Т., Маршак А. М. и др. Фармакокинетика канамицина сульфата в лимфе и крови при осложненных острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости. — Антибиотики, 1980, № 3, с. 222—226.
- Панченков Р. Т., Маршак А. М., Макаренков И. С. и др. Фармакокинетика ампициллина в лимфе и крови при острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости. — Антибиотики, 1979, № 8, с. 623—626.
- Пешкова Н. А. Фармакологические свойства водорастворимого леворина. — Антибиотики, 1978, № 10, с. 906—910.
- Покровский В. И., Покровская Н. Я. Полусинтетические пенициллины при лечении гнойных менингитов. — Антибиотики, 1973, № 5, с. 462—466.
- Полухина Л. М., Падейская Е. Н., Першин Г. Н. Концентрация в крови и органах белых мышей сульфаниламидов продленного действия — сульфаметоксипиразина (келфизин) и сульфацидазина. — Фармакол. и токсикол., 1967, № 4, с. 470—473.
- Полухина Л. М., Падейская Е. Н., Першин Г. Н. Итоги изучения фармакокинетики депо-сульфаниламидов в эксперименте и в клинике. — В кн.:

- Фармакокинетика и метаболизм лекарственных препаратов. М., 1978, с. 136—152.
- Преснова Ж. Ф., Линберг Л. Ф. и др. Фармакокинетика и метаболизм противоопухолевого препарата фосфемид. — В кн.: фармакокинетика и метаболизм лекарственных препаратов. — М., 1978, с. 65—68.
- Пугачев В. С., Люсик М. Д. Концентрация флоримидина в тканях здоровых белых крыс при различных методах его введения. — Антибиотики, 1972, № 7, с. 638—641.
- Резникова М. И., Карпов В. Л., Дудник Ю. В., Бажанов В. С. Распределение ³H-карминомицина в организме мышей. — Антибиотики, 1978, № 7, с. 609—611.
- Рудзит Э. А., Нефедова З. В. К фармакокинетике больших доз пенициллина. — Антибиотики, 1969, № 8, с. 725—729.
- Рудзит Э. А., Нефедова З. В. О некоторых недостаточно изученных вопросах фармакокинетике пенициллина (обзор). — Антибиотики, 1971, № 12, с. 1113—1120.
- Рудзит Э. А., Резниченко Г. И. Накопление пенициллина в срезах коркового слоя почек кролика. — Антибиотики, 1967, № 6, с. 506—509.
- Рудзит Э. А., Бобров В. И., Яковлев В. П. Распределение сульфадиметоксина и сульфалена в организме кроликов и мышей при экспериментальной стафилококковой интоксикации. — Хим. фарм. журнал, 1977, № 8, с. 7—10.
- Рудзит Э. А., Лисица Л. И., Тагиров Р. Ф. О кинетике бактериостатических титров хиноксидина и дноксидина в крови и моче крыс и людей. — Журн. микробиол., 1973, № 6, с. 112—115.
- Рудзит Э. А., Терехина А. И., Нефедова З. В. Об участии ферментных систем микросом печени в метаболизме пенициллина. — Фармакология и токсикология, 1972, № 4, с. 463—466.
- Сазонов В. Ф. Концентрация пенициллина в крови, мокроте и выведение его с мочой у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания при эндобронхиальном введении через катетер и в виде аэрозоля. — Антибиотики, 1974, с. 648—651.
- Сазонов В. Ф. Распределение пенициллина в организме животных с экспериментальной хронической пневмонией при условии сочетанного повторного введения его с преднизолоном. — Антибиотики, 1976, № 4, с. 350—352.
- Саксен Э. Ф., Королева В. Г., Навашин С. М. Эффективность фузидина у хирургических больных. — Антибиотики, 1972, № 12, с. 1094—1098.
- Саксен Э. Ф., Королева В. Г. Применение полусинтетического пенициллина широкого спектра действия ампициллина в хирургической практике. — Антибиотики, 1977, № 10, с. 938—940.
- Семенова Е. В. Обоснование для введения стрептомицина и изониазида в ультразвуковых аэрозолях при лечении больных внутригрудным туберкулезом. — Антибиотики, 1977, № 5, с. 469—471.
- Сингин А. С., Савин Ю. И. и др. Синтез меченого по углероду дипина и некоторые данные по его метаболизму. — В кн.: Фармакокинетика и метаболизм лекарственных препаратов. М., 1978, с. 51—57.
- Смольникова Н. М. Взаимодействие пенициллина с компонентами клеток печени крыс. — Антибиотики, 1967, № 7, с. 582—586.
- Смольникова Н. М., Кивман Г. Я. Прямое количественное доказательство преимущественной локализации тетрациклина в митохондриях клеток. — Антибиотики, 1966, № 5, с. 426—429.
- Смолянская А. З., Агадженова Н. Н. Определение концентрации хризомалина в биологических жидкостях у онкологических больных микробиологическим методом. — Антибиотики, 1966, № 1, с. 55—59.
- Смолянская А. З., Тугаринов О. А. Распределение 5-фторурацила в крови и органах мышей с опухолями НК и АК-755. — Антибиотики, 1969, № 5, с. 448—452.
- Соловьев В. Н. Стратегия современной химиотерапии бактериальных инфекций. — М.: Медицина, 1973.
- Соловьев В. Н., Фирсов А. А., Филов В. А. Фармакокинетика, М., 1980.

- Сташевски Е. Роль печеночного метаболизма в действии некоторых медикаментов. — Новости фармации и медицины, 1977, № 4, с. 153—160.
- Степанова Э. С., Ляшенко В. А. Влияние диуретиков (диакарба и лазикса) на противоопухолевую активность, токсичность и фармакокинетику антибиотика оливомицина в эксперименте. — Антибиотики, 1978, № 7, с. 617—621.
- Субботина Н. А., Грязнова Н. С., Белевская И. В., Сазыкин Ю. О., Навашин С. М. Фармакокинетика и биотрансформация рифампицина в организме экспериментальных животных. — Антибиотики, 1979, № 8, с. 590—597.
- Сулейманов Б. М., Ведьмина Е. А. Распределение дигидрострептомицина в организме экспериментальных животных после перорального введения пасомоцина. — Антибиотики, 1968, № 12, с. 1082—1084.
- Сулейманов Б. М., Васина Т. А., Ведьмина Е. А. Распределение феноксиметилпенициллина в крови и органах экспериментальных животных. — Антибиотики, 1969, № 1, с. 30—33.
- Сускова В. С., Хасиев П. З., Чернов В. А., Карпов В. Л., Серебряков Н. Г. Распределение и выведение аурантина-¹⁴C из организма мышей интактных и с перевиваемыми опухолями. — Антибиотики, 1970, № 5, с. 437—441.
- Теплицкая Т. И., Плужников М. С. Кинетика пенициллина во внутреннем ухе кошек. — Журн. ушных, носовых и горл. болезн., 1970, № 4, с. 44—47.
- Тимина В. П., Туманов Ф. А., Шалыгина Н. Б. Распределение тетрациклина в организме вибрионосителей и больных холерой. — Антибиотики, 1973, № 2, с. 174—178.
- Углов Ф. Г., Афанасьева А. В., Пуглеева В. П. и др. Применение антибиотика морфоциклина в хирургической практике. — Вестн. хирургии, 1965, № 11, с. 10—17.
- Фараго Э., Киш Я., Фабиан Е., Молнар Е. Исследование концентрации канамицина в сыворотке крови и легочной ткани человека. — Антибиотики, 1974, № 12, с. 1073—1075.
- Фараго Э., Киш Я., Каллор Ш., Набради З. Исследование концентраций линкомицина в сыворотке крови и легочной ткани человека. — Антибиотики, 1977, № 1, с. 54—56.
- Фатеева Л. И., Поляк М. С. Фармакокинетика линкомицинов при экспериментальном стафилококковом сепсисе. — Антибиотики, 1977, № 7, с. 624—629.
- Филипосьянц С. Т., Кунрат И. А., Гольдберг Л. Е. Фармакокинетика тобрамицетина и гентамицина и механизм выделения их почками. — Антибиотики, 1980, № 8, с. 579—584.
- Финогеев Ю. П., Нецветаев А. В., Горшков В. В. К обоснованию лечения канамицином некоторых заболеваний с учетом его концентрации в местах локализации возбудителя. — Антибиотики, 1976, № 11, с. 1022—1025.
- Фирсов А. А., Кивман Г. Я., Гейтман И. Я., Неугодова Н. П. Роль белкового связывания при моделировании фармакокинетики и оценка биологической доступности сульфаниламидов. — Хим.-фарм. журнал, 1979, № 12, с. 5—11.
- Фриш Э. О., Якобсон Л. Г. Распределение солафура в организме кроликов при внутривенном и внутривентральном введении. — В кн. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига, Вып. 2, 1970, с. 107—112.
- Хашмова М. Д., Дубровский В. С., Островская З. А., Королева В. Г. Клиническое изучение оксациллина для внутривенного введения в кардиохирургии после операций с искусственным кровообращением. — Антибиотики, 1979, № 3, с. 224—228.
- Харитоненко Т. С., Михайлец Г. А. К вопросу о влиянии протеолитических ферментов на распределение антибиотиков при различных путях введения препаратов. — Антибиотики, 1978, № 8, с. 720—726.
- Холодов Л. Е., Лильин Е. Т. Проблемы клинической фармакогенетики. — В кн.: Очерки близнецовых исследований. М., 1980, с. 40—88.

- Чернов В. А., Богомолова П. С. и др. Фармакокинетика проспидина у крыс. В кн.: Фармакокинетика и метаболизм лекарственных препаратов. М., 1978, с. 23—45.
- Чернов В. А., Сускова В. С., Серебряков Н. Г. Сравнительное изучение распределения по органам и тканям крыс саркомой 35 диэтиленимида этокси фосфорной кислоты- ^{32}P и дипина- ^{32}P . — В кн.: Фармакокинетика и метаболизм лекарственных препаратов. М., 1978, с. 46—50.
- Чернух А. М., Кивман Г. Я. Антибиотики группы тетрациклинов. — М.: Медгиз, 1962.
- Шевцова С. П., Падейская Е. Н., Полухина Л. М., Венгеров Ю. Я. Концентрация сульфамонетоксина в крови и ликворе у больных менингококковой инфекцией. — Сов. мед., 1973, № 5, с. 63—66.
- Шорин В. А., Куррат И. А. Содержание брунеомицина в плотных опухолях и асците белых мышей с привитой саркомой Крокера и лимфаденозом (штамм L-5178 Фишера). — Антибиотики, 1968, № 6, с. 495—501.
- Шорин В. А., Куррат И. А. Фармакокинетика рифамицина СВ у кроликов. — Антибиотики, 1974, № 3, с. 235—239.
- Шорин В. А., Куррат И. А. Фармакокинетика рифампицина у кроликов. — Антибиотики, 1974, № 11, с. 978—981.
- Щекотова И. Г. Экспериментальные данные о переносимости и проникновении метициллина в среды глаза. — Антибиотики, 1975, № 4, с. 311—315.
- Щекотова И. Г. Экспериментальные данные о проникновении гентамицина в среды глаза. — Антибиотики, 1976, № 12, с. 1094—1098.
- Яковсон Л. М., Асташина Л. Н., Снежнова Л. П. Активные метаболиты, обнаруженные у людей, леченных бензилпенициллином. — Антибиотики, 1970, № 5, с. 455—457.
- Яковсон Л. М., Григорьева В. М., Зак А. Ф. Термолабильные свойства сыворотки крови и их влияние на показатели биологической активности антибиотиков. — Антибиотики, 1967, с. 503—506.
- Яковлев В. П., Кивман Г. Я., Косолапова А. В. Кинетика в организме кроликов водорастворимых производных тетрациклина. — Антибиотики, 1971, № 6, с. 538—541.
- Яковлев В. П., Кивман Г. Я. Сравнительное изучение взаимодействия стрептомицина и дигидрострептомицина с макрофагами, культивируемыми вне организма. — Антибиотики, 1970, № 10, с. 901—904.
- Яковлев В. П., Климова В. С., Рудзит Э. А. Сравнительное изучение распределения полусинтетических цефалоспоринов в организме крыс. — Антибиотики, 1979, № 2, с. 109—114.
- Яковлев В. П. К фармакокинетике рифампицина. — Антибиотики, 1978, № 6, с. 526—533.
- Яковлев В. П., Климова В. С., Эм С. В., Рудзит Э. А. К вопросу о фармакокинетической интерференции между фуросемидом и цефалоспорином. — Антибиотики, 1981.
- Яковлев В. П., Элигулашвили Н. К., Косолапова А. В. Распределение морфоциклина в крови и органах крыс при различных путях введения препарата. — Антибиотики, 1969, № 5, с. 444—448.
- Яковлев В. П., Копейко И. П., Говорович Е. А. и др. Циркуляция изоксазолилпенициллинов у хирургических больных. — Антибиотики, 1971, № 10, с. 944—948.
- Яковлев В. П., Копейко И. П., Головтеев В. В. Изучение распределения ампициллина у больных с пагубительными и опухолевыми заболеваниями легких. — Антибиотик, 1972, № 2, с. 163—165.
- Яковлев В. П., Маршак А. М., Климова В. С. Фармакокинетика полусинтетических цефалоспоринов для парентерального применения у хирургических больных. — Антибиотики, 1978, № 9, с. 841—845.
- Яковлев В. П. Показатели очищения организма кроликов от некоторых пенициллинов. — Антибиотики, 1972, № 10, с. 904—907.
- Яковлев В. П. Сравнительное изучение циркуляции в организме животных окситетрациклина и его производных — метациклина и доксициклина. — Антибиотики, 1973, № 11, с. 1041—1046.

- Abe F., Yoshioka O., Ebihara K. et al. Studies on organ distribution absorption and excretion of pepleomycin sulfa e (NK 631). — Jap. J. Antibiot., 1978, 31, N 12, p. 886—894.
- Acocella G., Pagani V. et al. Kinetic studies on rifampicin. I. Serum concentration analysis in subjects treated with different oral doses over a period of two weeks. — Chemotherapy (Basel), 1971, v. 16, N 6, p. 356—370.
- Adam D., Pätzold J. Serumkonzentrationen und Kinetik nach Kurzinfusion von Lincomycin. — Arzneimittel-Forsch., 1979, Bd 29, N 1, S. 130—134.
- Adam D., Pätzold J., Reichardt B. Konzentration von Cephacetril im Herzmuskelgewebe. — Infection, 1976, 4, suppl. 3, p. 215—216.
- Alestig K. Studies on the absorption and excretion of doxycycline with reference to renal function. — Opuscula medica, 1974, suppl. 33, p. 45—49.
- Alberts D. S., Bachur N. R., Holtzman J. L. The pharmacokinetic of daunomycin in man. — Clin. Pharm. Ther., 1971, 12, N 1, p. 96—104.
- Amon K., Amon I., Hüller H. Verteilung und Kinetik von Nitrofurantoin in der Frühschwangerschaft. — Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol., 1972, v. 6, N 3, p. 218—222.
- Andriole V. T. Pharmacokinetics of cephalosporins in patients with normal or reduced renal function. — J. infect. Dis., 1978, 137, suppl., p. 88—97.
- Andersson H., Alestig K. The penetration of doxycycline into CSF. — Scand. J. inf. Dis., 1976, suppl. 9, p. 17—19.
- Andrews J., Kendall M. J., Mitchard M. Factors influencing the absorption and disposition of mecillinam and pivmecillinam in man. — Brit. J. Clin. Pharm., 1976, v. 3, N 4, p. 627—632.
- Anderson K., Mardh P. A., Akerlund M. Passage of doxycycline into extracellular fluid. — Scand. J. infect. Dis., 1976, suppl. 9, p. 7—11.
- Atkinson A. J., Bennett J. E. Amphotericin B pharmacokinetics in humans. — Antimicrob. Ag. Chemother., 1978, v. 13, N 2, p. 271—276.
- Baird P., Sullivan M., Hughes S., Willmot I. Penetration into bone and tissues of clindamycin phosphate. — Postgr. Med. J., 1978, v. 54, p. 65—67.
- Bachur N. R., Huffman D. H. Daunorubicin metabolism: estimation of daunorubicin reductase. — Brit. J. Pharm., 1971, v. 43, N 4, p. 828—833.
- Bachur N. R., Hildebrand R. C., Jaenke R. S. Adriamycin and daunorubicin disposition in the rabbit. — J. Pharm. exp. Ther., 1974, 191, N 2, p. 331—340.
- Baciocco E. A., Iles R. L. Ampicillin and kanamicin concentrations in joint fluid. — Clin. Pharmac. Ther., 1971, v. 12, N 5, p. 858—863.
- Back D. J., Brechenridge A. M. et al. The effect of rifampicin on norethisterone pharmacokinetics. — Europ. J. Clin. Pharmacol., 1979, v. 15, N 3, p. 193—197.
- Bagley C. M., Bostick F. W., De Vita V. T. Clinical pharmacology of cyclophosphamide. — Cancer Res., 1973, v. 33, N 2, p. 226—233.
- Balzano E., Esposito M., Ravazzoni C. et al. Distribuzione della daunomicina e dell'adriamicina. Studio comparativo nel topo e determinazione dei livelli urinari e plasmatici di adriamicina nell'uomo. — Rass. Clin. Sci., 1973, v. 49, N 2, p. 59—63.
- Ball A. P., Visman A. K. et al. Plasma concentrations and excretion of mecillinam after oral administration of pivmecillinam in elderly patients. — J. Antimicrob. Chemother., 1978, v. 4, N 3, p. 241—246.
- Banner W., Gooch W. M. et al. Pharmacokinetics of nafcillin in infants with low birth weights. — Antimicrob. Ag. Chemother., 1980, v. 17, N 4, p. 691—694.
- Barling R. W. A., Selkon J. B. The penetration of antibiotics into cerebrospinal fluid and brain tissue. — J. Antimicrob. Chemother., 1978, v. 4, N 3, p. 203—227.
- Barna K., Barnova K., Belova V., Szabad F. Binding of antibiotics by erythrocytes. — 5 intern. Congr. Chemother. Abstr. — Wien, 1967, part I, p. 1177—1178.
- Barrett S. P., Watt P. J. Antibiotics and the liver. — J. Antimicrob. Chemother., 1979, v. 5, N 4, p. 337—348.
- Barza M., Samuelson T., Weinstein L. Penetration of antibiotics into fibrin loci

- in vivo. II. Comparison of nine antibiotics: effect of dose and degree of protein binding. — *J. infect. Dis.*, 1974, v. 129, N 1, p. 66—72.
- Bate J., Cole A. J. L.* Rifampicin and the assay of folate and vitamin B₁₂. — *Med. Lab. Technol.*, 1974, v. 31, N 3, p. 199—203.
- Beeuwkes H., Buytendijk H. J., Maesen F. P. V.* Der Wert des Rifampicin bei der Behandlung von Patienten mit bronchopulmonaren Affektionen. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1969, v. 19, N 8, S. 1283—1285.
- Belli G., Ciaffi G.* Concentrazioni tessutali di metaciclina e triacetiloleandomicina nell'uomo. — *Gazz. int. sued. chir.*, 1968, v. 73, N 22, p. 2006—2008.
- Benjamin R. S., Riggs C. E., Bachur N. R.* Pharmacokinetics and metabolism of adriamycin in man. — *Clin. Pharm. Ther.*, 1973, v. 14, N 4, p. 592—600.
- Bennet J. V., Kirby W. M. M.* A rapid, modified ultrafiltration method for determining serum protein binding and its application to new enicillins. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1965, v. 66, N 5, p. 721—732.
- Bergan T.* Comparative pharmacokinetic of cefazolin, cefatothin, cefacetril and cephalirine after intravenous administration. — *Chemotherapy (Basel)*, 1977, v. 23, p. 389—404.
- Bergan T., Arnold E.* Pharmacokinetics of metronidazole in healthy adult volunteers after tablets and suppositories. — *Chemotherapy (Basel)*, 1980, v. 26, N 4, p. 231—241.
- Bergeron M. G., Bruschi J. L., Weinstein L.* Bactericidal activity and pharmacology of cefazolin. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1973, v. 4, N 4, p. 396—401.
- Bergeron M. G., Bruschi J. L., Barza M., Weinstein L.* Bactericidal activity and pharmacology of flucloxacillin. — *Amer. J. Med. Sci.*, 1976, v. 271, N 1, p. 13—20.
- Bernard B., Abate M., Thielen P. F. et al.* Maternal-fetal pharmacological activity of amikacin. — *J. inf. Dis.*, 1977, v. 135, N 6, p. 925—932.
- Bernard B., Garcia-Cazares S. J., Ballard C. A. et al.* Tobramycin: maternal-fetal pharmacology. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1977, v. 11, N 4, p. 688—694.
- Biro I., Ivan E., Leval O.* Intravenous use of chlorocide (chloramphenicol) succinate sodium. Clinical observations and laboratory assays. — *Ther. Hung.*, 1971, v. 19, N 4, p. 142—147.
- Bolt H. M., Bolt M., Kappus H.* Interaction of rifampicin treatment with pharmacokinetics and metabolism of ethyloestradiol in man. — *Acta Endocrinol.*, 1977, v. 85, p. 189—197.
- Boman G.* Serum concentration and half-life of rifampicin after simultaneous oral administration of aminosalicic acid or isoniazid. — *Europ. J. clin. Pharmacol.*, 1974, N 7, p. 217—225.
- Breen K. J., Bryant R. E., Levinson J. D., Schenker S.* Neomycin absorption in man. Studies of oral and enema administration and effect of intestinal ulceration. — *Ann. int. Med.*, 1972, v. 76, N 2, p. 211—218.
- Brogard J. M., Korferschmitt J. et al.* Cefamandole pharmacokinetics and dosage adjustment in relation to renal function. — *J. Clin. Pharmacol.*, 1979, v. 19, N 7, p. 366—377.
- Brogard J. M., Pinget M., Doner M., Lavillaareix J.* Determination of cefalexin pharmacokinetics and dosage adjustment in relation to renal function. — *J. Clin. Pharmacol.*, 1975, v. 15, N 10, p. 666—673.
- Brogard J. M., Pinget M., Doffoel M. et al.* Evaluation of the biliary excretion of penicillin G. — *Chemotherapy (Basel)*, 1979, v. 25, N 3, p. 129—139.
- Bron J., Vree T. B., Damsma J. E. et al.* Distribution, bioavailability and pharmacokinetics of three nitrofurantoin preparations in man. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1979, Bd. 29, N 10, S. 1614—1620.
- Brock N., Gross R., Hohorst H. J. et al.* Activation of cyclophosphamide in man and animals. — *Cancer*, 1971, v. 27, N 6, p. 1512—1529.
- Brogard J. M., Brandt C., Dorner M., Dammron A.* Adjustment of cephaloridine (keflodin): dosage according to its pharmacokinetics. — *Chemotherapy (Basel)*, 1976, v. 22, N 1, p. 1—11.
- Brugmans J., Cutzem J., Heykants J., Schuermans V., Thienpont D.* Systemic antifungal potential, safety, biotransport and transformation of miconazole nitrate. — *Europ. J. clin. Pharmacol.*, 1972, v. 5, N 2, p. 93—99.

- Brühl P., Gundlach G., Bastian P., Schellenberg W. Experimentelle Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Sulfadiazin-Nitrofurantoin bei normalen Nierenfunktion. — *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol.*, 1973, v. 8, N 1, p. 69—84.
- Brühl P., Gundlach G., Wintjes K., Eichner B. H. P. Neue Untersuchungen zur Pharmakokinetik der Nalidixin-säure. I. Serum- und Urinspiegel bei normalen Nierenfunktion. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1973, Bd 23, N 9, S. 1311—1313.
- Burgess M. A., Bodey G. P. Clotrimazole (Bay b 5097): in vitro and clinical pharmacological studies. — *Antimicr. Ag. Chemother.*, 1972, v. 2, N 6, p. 423—426.
- Butzler I. P., Vanhof R., Clumeck N. et al. Clinical and pharmacological evaluation of different preparations of oral erathromicin. — *Chemotherapy (Basel)*, 1979, v. 25, N 6, p. 367—372.
- Buss W. C. Induction of hepatic drug metabolizing enzymes and pregnancy while taking oral contraceptives. — *J. Antimicr. Chemother.*, 1979, N 5, p. 4—5.
- Calbraith W. M., Mellett L. B. Tissue disposition of ³H-actinomycin D (NSC-3053) in the rat, monkey and dog. — *Cancer Chemother. Repts*, 1975, part I, 59, N 6, p. 1061—1069.
- Cabana B. E., Van harken D. R., Hottendorf G. H. Comparative pharmacokinetics and metabolism of cephapirin in laboratory animals and humans. — *Antimicr. Ag. Chemother.*, 1976, v. 10, N 2, p. 307—317.
- Campbell M. J. Tetracycline levels in bronchial secretions. — *J. Clin. Path.*, 1970, v. 23, N 5, p. 427—434.
- Cantelli F. G., Fracasso M. E. Farmacocinetica nel ratto della associazione cloramfenicola rifampicina. — *Boll. Soc. ital. biol. Esperim.*, 1971, v. 47, N 19, p. 575—577.
- Cho N., Fukada M., Yoshiye M. et al. Laboratory and clinical studies of cephapirin in obstetrical and gynecological fields. — *Chemotherapy (Tokyo)*, 1974, v. 22, N 8, p. 1323—1328.
- Chelvan P., Hamilton-Miller J. M. T., Brumfitt W. Biliary excretion of erythromicin after parenteral administration. — *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1979, v. 8, N 3, p. 233—235.
- Chiu P. J. S., Long J. F. Effects hydration on gentamicin excretion and renal accumulation in furosemido-treated rats. — *Antimicr. Ag. Chemother.*, 1978, v. 14, N 2, p. 214—217.
- Cole D. R., Pung J. Penetration of cefazolin into pleural fluid. — *Antimicr. Ag. Chemother.*, 1977, v. 11, N 6, p. 1033—1035.
- Craig W. A., Kunin C. M. Trimethoprim-silfamethoxazole: pharmacodynamic effects of urinary pH and impaired renal function. — *Ann. Int. Med.*, 1973, v. 78, N 4, p. 491—497.
- Crooke S. T., Luft F., Broughton A. et al. Bleomycin serum pharmacokinetics as determined by a radioimmunoassay and microbiologic assay in a patient with compromised renal function. — *Cancer*, 1977, v. 39, N 4, p. 1430—1434.
- Czerwinski A. W., Pederson J. A. Pharmacokinetics of cefamandole in patients with renal impairment. — *Antimicr. Ag. Chemother.*, 1979, v. 15, N 2, p. 161—164.
- Cohen J. L., Yao Y. Y., Jusko W. J. Pharmacokinetics of cyclophosphamide in man. — *Brit. J. Pharm.*, 1971, v. 43, N 4, p. 677—680.
- Conclin J. D., Wagner D. L. Excretion of nitrofurantoin in dog hepatic bile. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1971, v. 43, N 1, p. 140—150.
- Cullen S. I., Crounse R. G. Cutaneous pharmacology of the tetracyclines. — *J. Investig. Dermatol.*, 1965, v. 45, N 4, p. 263—268.
- Curci G., Berganini N. et al. Half-life of rifampicin after repeated administration of different doses in humans. — *Chemotherapy (Basel)*, 1972, v. 17, N 6, p. 373—381.
- Dalhoff A., Hoffer D. Ticarcillin: pharmacokinetics in man according to different administration schedules. — *J. Int. Med. Res.*, 1977, v. 5, p. 308—312.
- Davies J. A., Strangeways J. E. M., Holt J. M. Absorption of cephalixin from the gastrointestinal tract in disease subjects. — *Postgrad. med. J.*, 1970, v. 46, suppl., p. 16—19.
- De Clercq E., Descamps J., de Somer P. et al. Pharmacokinetics of E-5-(2-brom-

- vinyl)-2-deoxyuridine in mice. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1979, v. 16, N 2, p. 234—236.
- De Haan R. M., Metzler C. M., Schellenberg D., Vandenbosch W. D.* Pharmacokinetic studies of clindamycin phosphate. — *J. Clin. Pharmacol.*, 1973, v. 13, N 5—6, p. 190—209.
- Denk R., Brode E., Kummer H., Traut M.* Pharmakokinetik von Sulfaguanol bei wiederholter oraler Anwendung am Menschen. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1973, Bd 23, N 2, S. 187—191.
- De Rosa F., Buoncristiani U., Capitanucci P., Frongillo R. F.* Tobramycin: toxicological and pharmacological studies in animals and pharmacokinetic research in patients with varying degrees of renal impairment. — *J. Med. Res.*, 1974, N 2, p. 100—114.
- Diasio R. B., Lakings D. E., Bennett J. T.* Evidence for conversion of 5-fluorocytosine to 5-fluorouracil in humans: possible factor in 5-fluorocytosine clinical toxicity. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1978, v. 14, N 6, p. 903—908.
- Di Ffonzo G., Lenaz L., Benadonna G.* Distribution and excretion of adriamycin in man. — *Biomed. Express*, 1973, v. 19, N 4, p. 169—171.
- Dimitrov D., Milceva S., Acopjan A.* The effect of amalgam A upon the concentration of some antituberculous drugs in the blood. — *Folia med.*, 1973, v. 15, N 2, p. 97—101.
- Drews J.* Klinische Pharmakologie aktueller Antibiotika und Chemotherapeutika. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1972, N 4, S. 259.
- Drobnic L., Quiles M., Rodriguez A.* A study of the levels of fosfomycin in the cerebrospinal fluid in patients with meningitis. — *Chemotherapy (Basel)*, 1977, v. 23, suppl. 1, p. 180—188.
- Drouhet E., Babinet P., Ghaupot J., Kleinknecht D.* 5-Fluorocytosine in the treatment of candidiasis with acute renal insufficiency. Its kinetics during haemodialysis and peritoneal dialysis. — *Biomed. Express*, 1973, v. 19, N 9, p. 408—414.
- Duhm B., Medenwald H., Puettler J., Maul W., Patzschke K., Wegner L. A.* The pharmacokinetics of chlortrimazole ¹⁴C. *Postgr. med. J.*, 1974, v. 50, suppl. 1, p. 13—16.
- Duhm B., Maul W., Medenwald H., Patzschke K., Wegner L.* Investigation on the pharmacokinetics of nifurtimox-³⁵S in the rat and dog. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1972, Bd. 22, N 9a, S. 1617—1624.
- Dume Th., Wagner Cl., Wetzels E.* Zur Pharmakokinetik von Ethambutol bei Gesunden und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1971, Bd. 96, N 36, S. 1430—1434.
- Dvoracek K., Modr Z., Necaskova A.* Farmakokinetika flucloxacilinu a nafcilinu. — *Cas. Lek. cesk.*, 1974, v. 113, N 14, p. 427—431.
- Eidus L., Hodgkin M., Hsu A.* Bioavailability study with a new isoniazid preparation. — *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 1973, v. 8, N 2, p. 154—159.
- Ehrlich H. P., Licko V., Hunt T. K.* Kinetics cephaloridine in experimental wounds. — *Amer. J. med. Sci.*, 1973, v. 265, N 1, p. 33—44.
- Engels T., Ehrhorn J., Bleckmann H.* Kammerwasser- und Serumkonzentration nach oraler Applikation von Cephalexin und Penicillin V bei Menschen. — *A. von Graefes Arch. klin. und. exp. Ophthalmol.*, 1979, v. 209, N 4, p. 249—255.
- Eshelman F. N., Spuker D. A.* Pharmacokinetics of amoxicillin and ampicillin: cross-over study of the effect of food. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1978, v. 14, N 4, p. 539—543.
- Fabre J., Kunz J. P., Virieux C. et al.* Le comportement de la doxycycline chez l'homme. — *Chemotherapy*, 1968, suppl. ad. v. 13, p. 23—40.
- Fajrowicz B.* Rifampicina i jej zastosowanie w klinice. — *Wiad. lek.*, 1971, v. 24, N 3, p. 233—238.
- Fass R. J., Prior R. B., Perkins R. L.* Pharmacokinetics and tolerance of single twelve-tablet dose of trimethoprim (960 mg) and sulfamethoxazole (4800 mg). *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1977, v. 12, N 1, p. 102—106.
- Figel P., Tschirikov A., Satter P., Knothe H.* Assays of cephalosporin antibiotics administered prophylactically in open heart surgery. Determination of serum

- and tissue levels before, during and after cardiopulmonary bypass. — *Infection*, 1978, v. 6, N 1, p. 23—28.
- Fillastré J. P., Leroy et al.* Pharmacokinetics of cefoxitin sodium in normal subjects and in uraemic patients. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1978, v. 4, suppl. B, p. 79—83.
- Fisher P., House F. et al.* Effect of cimetidine on the absorption of orally administered tetracycline. — *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, v. 9, N 2, p. 153—158.
- Friedrich H., Pelz K., Hansel-Friedrich G.* Liquorspiegel-untersuchung zweier neuer Antibiotika Cefazolin und Sisomicin. — *Neurochirurgia*, 1977, v. 20, N 4, S. 123—131.
- Fukaya K., Tomori G., Komariya T., Kitamoto O.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimicrobial agents on the combined use of sulfamethoxazole and trimethoprim. — *Chemotherapy (Tokyo)*, 1973, v. 21, N 2, p. 273—282.
- Fujitz H., Kimura K.* Blood level, tissue distribution, excretion and inactivation of bleomycin. — *Proc. 6th Intern. Congr. Chemother.*, Tokyo, 1970, N 2, p. 309—314.
- Fitzgerald R. H., Kelly P. J. et al.* Penetration of methicillin, oxacillin and cephalothin into bone and synovial tissues. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1978, v. 14, N 5, p. 723—726.
- Foord R. D.* Cephaloridine, cephalothin and the kidney. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1975, v. 1, N 3, suppl., p. 119—133.
- Fourtillan J. B., Lefebvre M. A.* Correlations structure-activité dans la famille des tétracyclines. — *Nouv. Presse. méd.*, 1980, v. 9, N 2, p. 64—70.
- Fowle A. S. E.* The dosage of septrin. — *Med. J. Aust.*, 1973, v. 1, N 2, p. 26—29.
- Frisk A. R., Tunevall G.* Effect of oxyphenbutazone on concentration of penicillin in serum. — *Experientia*, 1972, v. 28, N 3, p. 296—297.
- Galanpoulou P., Karaglorgiou C. et al.* Influence of liver enzymes induction caused by phenobarbital on the biotransformation of hetacillin in male rats. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1980, v. 6, N 1, p. 157—159.
- García G., de Vidal E. L., Trujillo H.* Serum levels and urinary concentrations of kanamycin, bekanamycin and amikacin (BB-K8) in diabetic children and a control group. — *J. Int. Med. Res.*, 1977, N 5, p. 322—329.
- Gavend M., Faure J., Mallion J. M. et al.* Etude par une méthode spectrofluorimétrique des concentrations plasmatiques et des éliminations urinaires de la doxycycline, administrée par voie intraveineuse. — *Thérapie*, 1972, v. 27, N 6, p. 967—973.
- Geddes A. M., Goodall J. A. D., Speirs C. F. et al.* Clinical and laboratory studies with tobramycin. — *Chemotherapy (Basel)*, 1974, v. 2, N 4, p. 245—256.
- Geddes A. M., McGhie D. et al.* Studies with cefuroxime and cefoxitin. — *Scand. J. Inf. Dis.*, 1978, 10, suppl. 13, p. 78—81.
- Georgiew S., Gröger H., Flood M. L.* Comparative serum and tonsillar tissue concentration of two macrolides. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1978, v. 4, N 5, p. 472—473.
- Gerding D. N., Kromhout J. P. et al.* Antibiotic penetration of ascitic fluid in dogs. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1976, v. 10, N 5, p. 850—855.
- Gerhards H. J., Graul E. H.* Autoradiographische Untersuchungen über die Verteilung von ³H-cyclophosphamid in der Ratte. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1979, v. 20, N 5, S. 601—607.
- Gladtke E.* Die enterale Absorption von Sulfaguanol bei Kindern. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1973, Bd. 23, N 2, S. 191—192.
- Gladtke E., von Hattlingberg H. M.* Pharmakokinetik. Eine Einführung. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977.
- Glynn A., Goulbourn R. A., Ryden R.* A human pharmacology study of cefaclor. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1978, v. 4, N 4, p. 343—348.
- Graber H., Perenyi T., Ludwig E., Arr M.* The human biotransformation of nalidixic acid. — *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 1976, v. 13, N 2, p. 76—82.
- Gnarpe H., Dornbusch K., Hagg O.* Doxycycline concentration levels in bone soft tissue and serum after intravenous of doxycycline. A clinical study. — *Scand. J. Inf. Dis.*, 1976, suppl. 9, p. 54—57.

- Griffith R. S., Black H. R. et al. Cefamandole: in vitro and clinical pharmacokinetics. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1976, v. 10, N 5, p. 814—823.
- Grose W. E., Bodey G. P., Ti Li Loo. Clinical pharmacology of intravenously administered trimethoprim-sulfamethoxazole. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1979, v. 15, N 3, p. 447—451.
- Guggenblicher J. P., Kienel G., Frisch H. Fosfomycin, ein neues Antibiotikum. Pharmakokinetische Untersuchungen bei Kindern, Früh- und Neugeborenen. — *Pädiat. und Pädol.*, 1978, v. 13, N 4, S. 429—436.
- Hackenberger F., Briedigkeit H., Precht K. Untersuchungen zur Pharmakokinetik des Karbenicillinphenyl- und indanyl-esters in Abhängigkeit von der Nierenfunktion. — *Zbl. Pharm.*, 1977, v. 116, N 6, S. 619—624.
- Hall W. H., Gerding D. N., Schiertl E. A. Penetration of tobramycin into infected extravascular fluids and its therapeutic effectiveness. — *J. inf. Dis.*, 1977, v. 135, N 6, p. 957—961.
- Hamilton-Miller J. M. T., Brumfitt W. Trimethoprim and rifampicin pharmacokinetic studies in man. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1976, v. 2, N 2, p. 181—188.
- Hansen I., Lykkegaard M., Heerfordt L., Henriksen B., Bertelsen S. Trimethoprim in normal and pathological human lung tissue. — *Chemotherapy (Basel)*, 1973, v. 19, N 4, p. 221—234.
- Harding S. M., Eilon L., Harris A. M. Factors affecting the intramuscular absorption of cefuroxime. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1979, v. 5, N 1, p. 87—93.
- Havelka J., Havlik J., Panek V. Biliary excretion of chloramphenicol. IV. — *Cas. lek. cesk.*, 1973, v. 112, N 29, p. 887—890.
- Heaney D., Eknayan G. Minocycline and doxycycline kinetics in chronic renal failure. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1978, v. 24, N 2, p. 233—239.
- Heimann G., Mensah-Kordich J. et al. Enterale Absorption von Sifasomidin in Abhängigkeit von Lebensalter — *Arzneimittel-Forsch.*, 1978, Bd. 28, N 5, S. 861—864.
- Hellström K., Rosen A., Swahn A. Fate of oral ³⁵S-cloxacillin in man. — *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 1974, v. 7, N 2, p. 125—131.
- Hellstrom P. E., Gruenwaldt G., Scheer M. Serumkonzentrationen nach Aerosol-Inhalation und intravenöser Injektion von Sisomicin: Vorläufiger Bericht. — *Infection*, 1976, v. 4, suppl. 4, p. 421—424.
- Herman H., Mhatre R., Lee I. P. et al. A comparison of the cardiovascular actions of daunomycin, adriamycin and m-n-acetyl-daunomycin in hamsters and monkeys. — *Pharmacology*, 1971, v. 6, N 4, p. 230—241.
- Hertz C. G. Serum and urinary concentrations of cyclacillin in human. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1973, v. 4, N 3, p. 361—365.
- Hirozane T. Fundamental studies of transfer of antibiotics into erythrocytes. Part 2. The in vitro experiment. — *Chemotherapy (Tokyo)*, 1972, v. 20, N 5, p. 673—686.
- Hitzenberger G. Veränderung der Pharmakokinetik von Chemotherapeutika durch kombinierte Anwendung. — *Int. Z. klin. Pharmakol.*, 1970, Bd 3, N 2, S. 105—112.
- Hoepfich P. D. The Polymyxins. — *Med. clin. North. Amer.*, 1970, v. 54, N 5, p. 1257—1265.
- Hoffstedt B., Ode B. et al. Penetration of cefuroxime and doxycycline into the pleural fluid. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1980, v. 6, N 1, p. 153—154.
- Holt R. J., Newman L. R. L. The antimycotic activity of 5-fluorocytosine. — *J. clin. Pathol.*, 1973, v. 26, N 3, p. 167—174.
- Hook E. W., Roberts R. B., Sande M. S. Antimicrobial therapy of experimental enterococcal endocarditis. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1975, v. 8, N 5, p. 564—570.
- Houghton G. W., Thorne P. S. et al. Comparison of the pharmacokinetics of metronidazole in healthy female volunteers following either a single oral or intravenous dose. — *Brit. J. clin. Pharm.*, 1979, v. 8, N 4, p. 337—341.
- Howard J. B., McCracken G. H. Pharmacological evaluation of amikacin in neonates. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1975, v. 8, N 1, p. 86—90.

- Höffler D. Besonderheiten der Pharmakotherapie bei kompensierter und dekompensierten Niereninsuffizienz. — Internist. Prax., v. 20, N 1, p. 155—160.
- Hughes D. T. D. Use of combinations of trimethoprim and sulfamethoxazole in the treatment of chest infections. — Med. J. Aust., 1973, v. 1, N 2, p. 58—61.
- Humbert G., Leroy A. et al. Cefoxitin concentration in the cerebrospinal fluids of patients with meningitis. — Antimicrob. Ag. Chemother., 1980, v. 17, N 4, p. 675—678.
- Hüller H., Amon I., Amon K. Interaction of nitrofurantoin with other drugs in the human organism. — 9 Intern. Congr. Chemother., Abstracts. — London, 1975, M-163.
- Irmer W., Scheer M., Sommer T. et al. Sisomicin-Konzentrationsbestimmungen in Körperflüssigkeiten Gewebshomogenaten. — Infection, 1976, Bd. 4, suppl., N 4, S. 417—420.
- Ishiyama S., Nakayama I., Iwamoto H. et al. Studies of tobramycin on antibacterial activity, absorption, excretion and metabolism and its clinical application. — Chemotherapy (Tokyo), 1975, v. 23, N 3, p. 1151—1168.
- Ishiyama S., Nakayama I., Iwamoto H. et al. Studies on cefoxitin: antimicrobial activity, absorption, excretion, metabolism, tissue distribution and clinical application in the surgical field. — Chemotherapy (Tokyo), 1978, v. 26, N 1, suppl., p. 389—399.
- Iwata K., Nagai T. Experimental study of the fluctuation of amphotericin B concentrations in blood, urine and feces following its oral administration. — Chemotherapy (Tokyo), 1974, v. 22, N 2, p. 175—179.
- Iwarson S., Swedhem A., Svensson R. Cerebrospinal fluid concentrations of ampicillin in listeric meningitis. — J. Antimicrob. Chemother., 1978, v. 4, N 3, p. 229—232.
- Izawa A., Yoshitake A., Komatsu T. Absorption and excretion of milixacin in mice, rats and dogs. — Antimicrob. Ag. Chemother., 1980, v. 18, N 1, p. 41—44.
- Jacobson M., Koch A., Kuntzman R., Brchall J. The distribution and binding of tritiated polymyxin B in the mouse. — J. Pharmac. exp. Ther., 1972, v. 183, N 3, p. 433—439.
- Jagdis F. A., Hoepflich P. D., Lawrence R. M., Schaffner C. P. Comparative pharmacology of amphotericin B and amphotericin B methyl ester in the non-human primate, *Macaca mulatta*. — Antimicrob. Ag. Chemother., 1977, v. 12, N 5, p. 582—590.
- Jahre J. A., Fu K. P., Neu H. C. Kinetics of netilmicin and gentamicin. — Clin. Pharmac. Ther., 1978, v. 23, N 5, p. 591—597.
- Jokipii A. M. M., Myllylä V. V., Hokkanen E., Jokipii L. Penetration of the blood-brain barrier by metronidazole and tinidazole. — J. Antimicrob. Chemother., 1977, N 3, p. 239—245.
- Johns D. G., Loo T. L. Metabolite of 4-amino-4-deoxy-¹⁰N-methylpteroyl glutamic acid (methotrexate). — J. Pharm. Sci., 1967, v. 56, N 3, p. 356—359.
- Jones K. H., Jangley P. F., Lees L. J. Bioavailability and metabolism of talampicillin. — Chemotherapy (Basel), 1978, v. 24, N 4, p. 217—226.
- Kampf D., Schurig R., Weihermüller K., Förster D. Effects of impaired renal function, hemodialysis and peritoneal dialysis on the pharmacokinetics of mezlocillin. — Antimicrob. Ag. Chemother., 1980, v. 18, N 1, p. 81—87.
- Kirby W. M. M., Regamey C. Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. — J. inf. Dis., 1973, v. 128, suppl., p. 341—346.
- Kirby W. M. M., Clarke J. T., Libke R. D., Regamey C. Clinical pharmacology of amikacin and kanamycin. — J. inf. Dis., 1976, N 134, suppl. nov., p. 312—315.
- Kiss I. J., Farago E., Kiss B., Varhelyo I. Pharmacokinetic study of rifampicin biliary surgery. — Int. J. Clin. Pharm., 1978, v. 16, N 3, p. 105—109.
- Kitakase T., Ito K., Ogawa Y. Absorption, distribution, excretion and metabolism of sulfamethoxazole in rats. — Chemotherapy (Tokyo), 1973, v. 21, N 2, p. 224—228.
- Klimek J. J., Nightingale C. et al. Comparison of concentrations of amoxicillin in serum and middle ear fluid of children with chronic otitis media. — J. inf. Dis., 1977, v. 135, N 6, p. 999—1002.

- Knop P., Kindler U., Austerhoff A.* Rifampicin und Isoniazid Plasmaspiegel sowie Aminotransferasen in Serum bei tuberkulostatischer Kombinationstherapie. — Dtsch. med. Wschr., 1977, Bd. 102, N 52, S. 1913—1915.
- Kolb R., Jaschek I., Piza F. et al.* Konzentrationsverlauf von Na-Penicillin G im Wundsekret Gefassoperierter. — Int. J. Clin. Pharmac. a. Biopharm., 1976, v. 13, N 2, p. 127—132.
- Kondo S.* Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (part 5). — Bull. Osaka med. School, 1972, v. 18, N 1, p. 98—114.
- Kondo S.* An experimental study of the chemotherapy for suppurative infection of the open injuries of bone and joint (part 5). — Chemotherapy (Tokyo), 1974, v. 22, N 1, p. 10—17.
- König K.* Clinical and experimental trials with rifampicin therapy of genitourinary tuberculosis with special regard to reduced renal function. — Symposium on rifampicin, Prague, 1971, p. 162—163.
- Konowski T., Haynie T. P., Glenn H. J.* Kinetics of ¹¹¹In-bleomycin and ¹¹¹In-chlorides in mice. — J. Nucl. Med., 1975, v. 16, N 8, p. 738—743.
- Korzeniowski O. M., Carvalho E. M., Rocha H., Sande M. A.* Evaluation of cefamandole therapy of patients with bacterial meningitis. — J. inf. Dis., 1978, v. 137, N 5, suppl., p. 169—179.
- Kosmidis J., Hamilton-Miller J. M. T., Gilchrist J. N. G. et al.* Cefoxitin a new semi-synthetic cephamycin: an in vitro and an in vivo comparison with cephalothin. — Brit. Med. J., 1973, v. 5893, p. 653—655.
- Koup J. R., Lau A. H., Brodsky B., Slaughter R. L.* Cloramphenicol pharmacokinetics in hospitalized patients. — Antimicrob. Ag. Chemother., 1979, v. 15, N 5, p. 651—657.
- Kramer W. G., Feldman S., Broughton A. et al.* The pharmacokinetics of bleomycin in man. — J. clin. Pharm., 1979, v. 18, N 7, p. 346—352.
- Kremers P., Duviols J., Heusghem C.* Pharmacokinetic studies of Co-trimexazole in man after single and repeated doses. — J. Clin. Pharmacol., 1974, v. 14, N 2/3, p. 112—117.
- Kühne J., Röper H. J., Südhoj H.* Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Sulfaganol nach oraler Gabe am Menschen. — Arzneimittel-Forsch., 1973, Bd. 23, N 2, S. 184—187.
- Kunin C. M.* Effect of serum binding on the distribution of penicillins in the rabbit. — J. Lab. Clin. Med., 1965, v. 65, N 3, p. 406—415.
- Laudano O. M., Brasca A.* Rifampicin SV (rifocin 500) clearance as a hepatic function test. — Farmaco. Ed. prat., 1974, v. 29, N 6, p. 347—350.
- Lawson D. H., Macadam R., Singh H. et al.* Effect of furosemide on antibiotic-induced renal damage in rats. — J. inf. Dis., 1972, v. 126, N 6, p. 593—600.
- Lazaro A., Badia A., Costells J., Mylonakis N.* Trimethoprim and Sulfamethoxazole blood levels in man after intramuscular administration. — J. Antimicrob. Chemother., 1978, v. 4, N 3, p. 287—289.
- Leroy A., Humbert G., Oksenhendler G., Fillastre J. P.* Comparative pharmacokinetics of lividomycin, amikacin and sisomicin in normal subjects and in uraemic patients. — J. Antimicrob. Chemother., 1976, v. 2, N 4, p. 373—381.
- Lewis G. P., Jusko W. J.* Pharmacokinetics of ampicillin in cirrhosis. — Clin. Pharmac. Ther., 1975, v. 18, N 4, p. 475—484.
- Lin C., Magat J., Chang R., McGlotten J., Symchowicz S.* Absorption, metabolism and excretion of ¹⁴C-griseofulvin in man. — J. Pharmacol., 1973, v. 187, N 2, p. 415—422.
- Lin C., Symchowicz S.* Absorption, distribution, metabolism and excretion of griseofulvin in man and animals. — Drug. Metabol. Rev., 1975, v. 4, N 1, p. 75—95.
- Llorens J., Lobato A., Olay T.* The passage of fosfomycin into the cerebrospinal fluid in children's meningitis. — Chemotherapy (Basel), 1977, v. 23, suppl. 1, p. 189—195.
- Logan M. N., Wise R., Grimley R. P.* Biliary levels of cefoxitin — J. Antimicrob. Chemother., 1979, v. 5, N 5, p. 620—621.
- Madascy L., Bokor M., Kozoosa G.* Carbenicillin half-life in children with early diabetes mellitus. — Int. J. Clin. Pharm., 1976, v. 4, N 2, p. 155—158.

- Malek P., Zastava V., Kolc J., Zak F. K otazce možnosti diagnostiky malignich nadoru pomoci tetracyclinovych antibiotik. — Cas. lek. cesk., 1963, v. 102, N 1, p. 16—20.
- Mandell G. L. Interaction of intraleucocytic bacteria and antibiotics. — J. Clin. Investig., 1973, v. 52, p. 1673—1679.
- Manzo L., Gregotti C., Richelmi P. et al. Effects of phenobarbitone on the distribution, metabolism and biliary excretion of erythromycin in rats. — Chemotherapy (Basel), 1980, v. 26, N 3, p. 164—170.
- Marin I., Voinescu R. Intravenöse Ethambutol-Infusionen in der Intensivtherapie der fortgeschrittenen Lungentuberculose. — Prax. Pneumol., 1973, Bd. 27, N 7, S. 406—411.
- Marshall J. P., Salt W. B., Etam R. O. et al. Disposition of nafcillin in patients with cirrhosis and extrahepatic biliary obstruction. — Gastroenterology, 1977, v. 73, N 6, p. 1388—1392.
- Mashimo K., Kato Y., Yajima O., Nakayama J., Tomizawa M., Ideuchi H. Bacteriological and pharmacokinetic studies of sulfamethoxazole-trimethoprim. — Chemotherapy (Tokyo), 1973, v. 21, N 2, p. 246—253.
- Mattila M. J., Jusila J., Takki S. Drug absorption in patients with intestinal villous atrophy. — Arzneimittel-Forsch., 1973, v. 23, N 4, p. 583—585.
- Matilla M., Nieminen E., Vapaatalo H., Brander E. Modification by sodium salicylate and paraaminosalicylic acid of the protein binding and antimycobacterial effect of isoniazid in vitro. — Arzneimittel-Forsch., 1972, Bd. 22, N 10, S. 1769—1771.
- Menz H. P., Bezler H. J., Hartmann I., Oldershausen H. F. Zur Pharmakokinetik von Thiamphenikol. I. Verhalten bei akuter und chronischer Leberinsuffizienz. — Arzneimittel-Forsch., 1974, Bd. 24, N 1, S. 99—102.
- Menta S., Kalsi H. K., Jagaraman S., Mathur V. S. Chloramphenicol metabolism in children with protein-caloric malnutrition. — Amer. J. Clin. Nutr., 1975, v. 28, N 9, p. 977—981.
- Meshi T., Sato Y. Studies of sulfamethoxazole/trimethoprim, metabolic fate of trimethoprim in rat. — Chemotherapy (Tokyo), 1973, v. 21, N 2, p. 229—231.
- Meyers B. R., Ribner B., Vancovitch S., Hirschman S. Z. Pharmacological studies with cefamandole in human volunteers. — Antimicrob. Ag. Chemother., 1976, v. 9, N 1, p. 140—144.
- Meyers B. R., Hirschman S. Z., Strougo L., Srulevitch E. Comparative study of piperacillin, ticarcillin and carbenicillin pharmacokinetics. — Antimicrob. Ag. Chemother., 1980, v. 17, N 4, p. 608—611.
- Mhatre R. M., Herman E. H., Waravdekar V. S., Lee J. P. Distribution and metabolism of daunomycin, adriamycin and N-acetyldaunomycin in the Syrian golden hamster. — Biochem. Med., 1972, v. 6, N 5, p. 445—453.
- Miguel J. P., Mavier P., Soussy C. J., Dhumaroux D. Induction of hepatic microsomal enzymes after brief administration of rifampicin in man. — Gastroenterology, 1977, v. 72, p. 924—926.
- Mirhij N. J., Roberts R. J., Myers M. G. Effects of hypoxemia upon aminoglycoside serum pharmacokinetics in animals. — Antimicrob. Ag. Chemother., 1978, v. 14, N 3, p. 344—347.
- Modai J., Couland J. P., Vivien J. M. et al. Influence de la rifampicine sur le métabolisme de l'isoniazide. — Nouv. Presse med., 1978, v. 7, N 5, p. 1263—1267.
- Mortimer P. R., Mackie D. B., Haynes S. Ampicillin levels in human bile in the presence of biliary tract disease. — Brit. med. J., 1969, v. 3, N 5662, 88—89.
- Moulon R. P., Mattie H., Swart K. et al. Blood levels of rifampicin, desacetyl-rifampicin and isoniazid during combined therapy. — J. Antimicrob. Chemother., 1979, v. 5, N 4, p. 447—454.
- Murakami A., Yuasa M., Kizu S., Kanao M., Yamashita H. Clinical studies on piromidic acid in the gynecological and obstetrical fields. — Chemotherapy (Tokyo), 1971, v. 19, N 5, p. 548—556.
- Murakawa T., Sakamoto H., Fukada S. et al. Pharmacokinetics of ceftizoxime in animals after parenteral dosing. — Antimicrob. Ag. Chemother., 1980, v. 17, N 2, p. 157—164.

- Myers M. G., Roberts R. J., Mirhij N. J. Effects of gestational age, birth weight and hypoxemia on pharmacokinetics of amikacin in serum of infants. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1977, v. 11, N 6, p. 1027—1032.
- Nakagawa T. Fundamental studies on the distribution of antibiotics. Part 3. — *Chemotherapy (Tokyo)*, 1972, v. 20, N 3, p. 520—530.
- Neil G. L., Buskirk H. H., Moxley T. E. et al. Biochemical and pharmacologic studies with 1-B-arabinofuranosylcytosine S'-adamantoate (NSC-117614), a depot form of cytarabine. — *Biochem. Pharmacol.*, 1971, v. 20, N 12, p. 3295—3308.
- Nestle W. Untersuchungen über die Ausscheidung von Rifamycin in die Galle. — *Med. Welt*, 1969, Bd 32, S. 1741—1743.
- Neu H. C. Antimicrobial activity and human pharmacology of amoxicillin. — *J. inf. Dis.*, 1974, N 129, suppl., p. 123—131.
- Neuman M., Kazmierczak A., Charbonnier A. Etat fonctionnel du foie et pouvoir antibacterien de l'association trimethoprim-sulfametaxosole dans le sangs, la bile et les urines chez l'homme. — *Therapie*, 1972, v. 27, N 6, p. 1069—1080.
- Neuvonen P. J. Interaction with the absorption of tetracyclines. — *Drugs (Basel)*, 1976, v. 11, N 1, p. 45—54.
- Neuvonen P. J., Penttilä O., Roos M., Tirkkonen J. Effect of long-term alcohol consumption on the half-life of tetracycline and doxycycline in man. — *Int. Clin. Pharm. Biopharm.*, 1976, v. 14, N 4, p. 303—307.
- Nishida M., Matsubara T., Murakawa T. et al. Gefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. III. — *J. Antibiot.*, 1970, v. 23, N 4, p. 184—194.
- Nishida M., Murakawa T., Mine Y. et al. Laboratory evaluation of carfecillin, a carbenicillin phenyl ester. II. Absorption, excretion and metabolism. — *Chemotherapy (Tokyo)*, 1975, v. 23, N 7, p. 2220—2228.
- Nishida M., Murakawa T. Exudate levels and bactericidal activity of cefazolin in a new local infection system using rat granuloma pouches. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1977, v. 11, N 6, p. 1042—1048.
- Nitti V., Ninni A., Meola G. et al. Comparative investigation of the enzyme-inducing activity of rifampicin and barbiturates in man. — *Chemotherapy (Basel)*, 1973, v. 19, N 4, p. 206—210.
- Nitti V., Virgilio R., Patricolo M. R., Iuliano A. Pharmacokinetic study of intravenous rifampicin. — *Chemotherapy (Basel)*, 1977, v. 23, N 1, p. 1—6.
- Nolte H., Büttner H. Investigation on plasma levels of sulfamethoxazole in man after single and chronic oral administration alone and in combination with trimethoprim. — *Chemotherapy (Basel)*, 1974, v. 20, N 6, p. 321—330.
- O'Callaghan C. H., Sykes R. B., Ryan D. M. et al. Cefuroxime — a new cephalosporin antibiotic. — *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1976, v. 29, N 1, p. 29—37.
- Norrby R., Stenqvist K., Elgefors B. Interaction between cephaloridine and fusidic acid. — 9 Intern. Congr. Chemother., Abstracts. — London, 1975, M-166.
- Nunnery A. W., Riley M. D. Gentamicin: pharmacologic observations in newborns and infants. — *J. inf. Dis.*, 1969, v. 119, N 4/5, p. 402—405.
- Overturf G. D., Steinberg E. A., Underman A. E. et al. Comparative trial of carbenicillin and ampicillin therapy for purulent meningitis. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1977, v. 11, N 3, p. 420—426.
- Owada E., Suzuki S., Arita T. Effect of food on gastrointestinal absorption of thiamphenicol in man. — *Chemotherapy (Tokyo)*, 1974, v. 22, N 9, p. 1430—1434.
- Ondracek Z. Pruník penicilínu do ložisek ohraničovaných zranění a pokus o jeho ovlivnění. Pokusná práce. — *Rozhl. Chir.*, 1971, v. 50, N 4, p. 199—205.
- Orsolini P. Tissue distribution and serum levels of cephalalexin in man. — *Postgrad. med. J.*, 1970, N 46, suppl., p. 13—16.
- Pacilio G., Pagnini D., Caruso D. Livelli ematici ed urinari della rifamicina SV in soggetti affetti da carcinoma primitivo del fegato e del polmone. — *Riv. med.*, 1973, v. 87, N 52, p. 2051—2053.
- Panzer J. D., Brown D. C., Epstein W. L. et al. Clindamycin levels in various body tissues and fluids. — *J. Clin. Investig.*, 1972, v. 12, N 7, p. 259—262.
- Parsons P. L., Paddock G. M., Hossack G. M. Cholestyramine induced antibiotic

- malabsorption. — 9 Intern. Congr. Chemother., Abstracts. — London, 1967, M-607.
- Parsons P. L., Jusko W. J., Young J. M.* Pharmacokinetics of antibiotic absorption in coeliac disease. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1976, v. 2, N 2, p. 214—215.
- Parsons R. L., Paddock G. M., David J., Stamp S. T.* Plasma concentration: time curve of erythromycin after a 12-hour intravenous infusion of erythromycin lactobionate in man. — *Postgr. Med. J.*, 1978, N 54, p. 68—71.
- Pavone-Macaluso M., Gebbia N., Biondo F. et al.* Permeability of the bladder mucosa to thiolepa, adriamycin, and daunomycin in man and rabbits. — *Urol. Res.*, 1976, v. 4, N 1, p. 9—13.
- Peitsch W., Ansorg R., Burckhardt K.* Ampicillin-Konzentrationen in Serum und Galle nach oraler Gabe von Ampicillin und Pivampicillin. *Münch. med. Wschr.*, 1975, Bd. 117, N 7, S. 253—258.
- Peppercorn M. A., Goldman P.* Distribution studies of salicylazosulfapyridine and its metabolites. — *Gastroenterology*, 1973, v. 64, p. 240—245.
- Pessayre D., Mazel P.* Induction and inhibition of hepatic drug metabolizing enzymes by rifampin. — *Biochem. Pharmacol.*, 1976, v. 25, p. 943—949.
- Pessereau G., Monteil R., Migne D.* La Tetracyclinémie chez l'homme: ses variations en fonction de l'adjonction de enzymes proteolytiques. — *Brux.-med.*, 1970, v. 50, N 1, p. 51—54.
- Philipson A.* Pharmacokinetics of ampicillin during pregnancy. — *J. inf. Dis.*, 1977, v. 136, N 3, p. 370—376.
- Philipson A., Sabbath L. D., Rosner B.* Sequence effect on ampicillin levels noted in an amoxicillin, ampicillin and epicillin triple crossover study. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1975, v. 8, N 3, p. 311—320.
- Poiger H., Schlatter C.* Compensation of dietary induced reduction of tetracycline absorption by simultaneous administration of EDTA. — *Europ. J. Clin. Pharm.*, 1978, v. 14, N 2, p. 129—131.
- Polak A., Eschenhof E., Fernex M., Scholer H. J.* Metabolic studies with 5-fluorocytosine-6-¹⁴C in mouse, rat, rabbit, dog and man. — *Chemotherapy (Basel)*, 1976, v. 28, N 3—4, p. 137—153.
- Raeburn J. A.* Antibiotic concentrations in inflammatory and interstitial fluids. — *Infection*, 1976, suppl. 2, p. 149—151.
- Reeves D. S.* Gentamycin therapy. — *Brit. J. Hosp. Med.*, 1974, N 12, p. 837—850.
- Reeves D. S., Ghilchik M.* Secretion of the antibacterial substance tremethoprim in the prostatic fluid of dogs. — *Brit. J. Urol.*, 1970, v. 42, N 1, p. 66—72.
- Reimers D., Jezek A.* Rifampicin und andere antituberkulotika bei gleichzeitiger oraler Kontrazeption. — *Prax. Pneumol.*, 1971, Bd. 25, S. 255—262.
- Riff L. J., Moreschi G.* Netilmicin and gentamicin: comparative pharmacology in humans. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1977, v. 11, N 4, p. 609—614.
- Rigga C. E., Benjamin R. S., Serpick A. A., Bachur N. R.* Biliary disposition of adriamycin. — *Clin. Pharm. Ther.*, 1977, v. 22, N 2, p. 234—241.
- Regamey C., Vicquerat C., Suter P. M., Waldvogel F. A.* Cefacetil-Konzentrationen im Perikardexudat nach Herzoperation. — *Infection*, 1976, v. 4, suppl. 3, p. 209—214.
- Rieder J., Schwartz D. E.* Pharmakokinetik der Wirkstoffkombination Trimethoprim+Sulfamethoxazole bei Leberkanken im Vergleich zu Gesunden. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1975, Bd. 25, N 4, S. 656—666.
- Robert J., Renault H., Rapin J. et al.* Metabolisme de la bleomycine marquée au cobalt 57 chez la souris. I. Distribution et cinétique. — *Thérapie*, 1973, v. 28, N 5, p. 933—940.
- Robson H. G., Bowmer M. I.* Treatment of pneumonia and other serious bacterial infection with cephalosporins. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1974, v. 6, N 3, p. 274—281.
- Rodriguez V., Stewart D., Bodey G. P.* Gentamycin sulfate distribution in body fluids. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1970, v. 11, N 2, p. 275—281.
- Rohwedder H. J., Simon C., Kübler W., Hohenauer M.* Untersuchungen über die Pharmakokinetik von Nalidixiksäure bei Kindern verschiedenen Alters. —

- Z. Kinderheilk., 1970, Bd. 109, N 2, S. 124—134.
- Rolinson G. N., Sutherland R.* The binding of antibiotics to serum proteins. — Brit. J. Pharm. a. Chemother., 1965, v. 25, N 3, p. 638—650.
- Rolewicz T. F., Mirkin B. L., Cooper M. J., Anders M. W.* Metabolic disposition of cephalothin and deacetylcephalothin in children and adults: comparison of high-performance liquid chromatographic and microbial assay procedures. — Clin. Pharmac. Ther., 1977, v. 22, N 6, p. 928—935.
- Roth S., Naber K., Scheer M. et al.* Pharmacokinetics of sisomicin in patients with normal and impaired renal functions; its efficacy in urinary tract infection. — Europ. J. Clin. Pharmac., 1976, v. 10, N 5, p. 357—365.
- Rubinstein E., Haspel J., Klein E. et al.* Effect of pancreatitis on ampicillin excretion in pancreatic fluid of dogs. — Antimicrob. Ag. Chemother., 1980, v. 17, N 6, p. 905—907.
- Rudoy R. C., Goto N., Pettit D., Uemura H.* Pharmacokinetics of intravenous amoxicillin in pediatric patients. — Antimicrob. Ag. Chemother., 1979, v. 15, N 4, p. 628—629.
- Rulland J., Berend N., Marlin G. E.* The influence of food on the bioavailability of new formulations of erythromycin stearate and base. — Brit. J. Clin. Pharmac., 1979, v. 8, N 4, p. 343—347.
- Sanders E.* Lincomycin: Fact, Fancy and Future. — Med. Clin. North Amer., 1970, v. 54, N 5, p. 1295—1303.
- Saslaw S.* Cephalosporins. — Med. Clin. North. Amer., 1970, v. 54, N 5, p. 1217—1228.
- Sambe B., Murakami H., Kobayashi K. et al.* Clinical investigation of cephacetrile in the otorhinolaryngological field. — Chemotherapy (Tokyo), 1976, v. 24, N 1, p. 372—378.
- Sande M. A., Shereret R. J., Zak O., Strausbaugh L. J.* Cephalosporin antibiotics in therapy of experimental *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* meningitis in rabbits. — J. inf. Dis., 1978, v. 137, suppl., p. 161—168.
- Schönebeck J., Polak A., Fernex M., Schoter H. J.* Pharmacokinetic studies on the oral antimycotic agent 5-fluorocytosine in individuals with normal and impaired kidney function. — Chemotherapy (Basel), 1973, v. 18, N 6, p. 321—336.
- Schröder H., Campbell D. E. S.* Absorption, metabolism and excretion of salicylazosulfapyridine in man. — Clin. Pharm. ther., 1972, v. 13, N 4, p. 539—551.
- Schwartz D. E., Vetter W., Englert G.* Trimethoprim metabolites in rat, dog, and man: qualitative and quantitative studies. — Arzneimittel-Forsch., 1970, Bd. 20, N 12, S. 1867—1871.
- Schwartz D. E., Jeunet F.* Comparative pharmacokinetic studies of ornidazole and metronidazole in man. — Chemotherapy (Basel), 1976, v. 22, N 1, p. 19—29.
- Shimizu M., Sekine Y., Higuchi H. et al.* Piromidic acid, a new antibacterial agent: absorption, distribution, excretion and metabolism. — Proc. 10 Intersci. Conf. — Antimicrob. Ag. Chemother., 1970, Bethesda, p. 123—128.
- Schwarz H. J., Waldman B. A., Madrid V.* GLC determination of griseofulvin in human plasma. — J. Pharm. Sci., 1976, v. 65, N 3, p. 370—372.
- Seiga K., Yamaji K.* Studies on a per rectum administration of antibiotic substance. — Chemotherapy (Tokyo), 1970, v. 18, N 6, p. 917—921.
- Sekine Y., Miyamoto M., Hashimoto M., Nakamura K.* Metabolism in rats and man of pirimidic acid, a new antibacterial agent. — Xenobiotica, 1976, v. 6, N 3, p. 185—198.
- Serlin M. J.* Antibacterial drug interaction with oral anticoagulants. — J. Antimicrob. Chemother., 1979, v. 5, N 6, p. 628—630.
- Shimizu M., Nakamura S., Takase Y., Sekine Y., Szuki H., Nakamura K.* Absorption, distribution, excretion and metabolism of pirimidic acid. — Chemotherapy (Tokyo), 1971, v. 19, N 5, p. 387—393.
- Siegler D. I., Burley D. M., Bryant M. et al.* Effect of meals on rifampicin absorption. — Lancet, 1974, N 7874, p. 197—198.

- Silverblatt F., Harrison W. O., Turck M.* Nephrotoxicity of cephalosporin antibiotics in experimental animals. — *J. inf. Dis.*, 1973, v. 128, suppl., p. 367—372.
- Simon C., Hamacher A., Malerczyk V., Rohwedder H. J.* Zur Blutspiegelkinetik von Carbenicillin. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1971, Bd. 21, N 1, S. 78—85.
- Simon C., Malerczyk V., Brahmstaedt E., Toeller W.* Cefazolin, ein neues Breit-spektrum-Antibiotikum. — *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1973, Bd 98, N 51, S. 2418—2450.
- Simon C., Malerczyk V., Wulffen G. G.* In-vitro-Aktivität und Pharmakokinetik von Propicillin, Penicillin V und Phenethicillin. — *Med. Welt*, 1976, N 51, S. 2476—2481.
- Simon V. K., Mössinger E. U., Malerczyk V.* Pharmacokinetic studies of tobramycin and gentamycin. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1973, v. 3, N 4, p. 445—450.
- Simon C., Nehls R., Malerczyk V. et al.* Pivampicillin, ein neues Ampicillin-Derivat. — *Dtsch. med. Schchr.*, 1974, Bd 99, N 4, S. 137—141.
- Sjödahl R., Wetterfors J.* Doxycycline concentration in plasma and tissues after intravenous administration. — *Scand. J. inf. Dis.*, 1974, v. 6, N 2, p. 183—186.
- Slaughter R. L., Pieper J. A., Cerra F. B. et al.* Chloramphenicol sodium succinate kinetics in critically ill patients. — *Clin. Pharm. Ther.*, 1980, v. 28, N 1, p. 69—77.
- Smith R. D., Pfeiffer M., Glick A. et al.* Clinical pharmacokinetics and safety of high doses of ceforanide (BL-S786R) and cefazolin. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1979, v. 16, N 5, p. 615—621.
- Smith S.* What's new in antifungal chemotherapy? — *Clin. med.*, 1972, v. 79, N 1, p. 14—18.
- Snyder M. J., Woodward T. E.* The clinical use of chloramphenicol. — *Med. Clin. North Amer.*, 1970, v. 54, N 5, p. 1187—1197.
- Soussy C. J., Debain P., Deriot H., Duval J.* Etude d'un nouvel antibiotique du groupe des aminosides: la lividomycine. Activite antibacterienne et pharmacocinetique chez l'homme. — *Med. et malad. infec.*, 1975, v. 5, N 6, p. 339—350.
- Spector R., Lorenzo A. V.* Inhibition of penicillin transport from the cerebrospinal fluid after intracisternal inoculation of bacteria. — *J. Clin. Investig.*, 1974, v. 54, N 2, p. 316—325.
- Spector R., Lorenzo A. V.* The effects of salicylate and probenidol on the cerebrospinal fluid transport of penicillin, aminosalicylic acid and iodide. — *J. Pharm. exp. Ther.*, 1974, v. 188, N 1, p. 55—65.
- Stewart W. D., Wallace S. M., Runikis J. O.* Absorption and local action of methotrexate in human and mouse skin. — *Arch. Dermatol.*, 1972, v. 106, N 3, p. 357—361.
- Stone W. J., Bryant R. E., Hoyumpa A., Schenker S.* Renal neomycin excretion in the dog. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1974, v. 145, N 3, p. 1074—1080.
- Strausbaugh L. J., Girgis N. L., Mikhail I. A. et al.* Penetration of amoxicillin into cerebrospinal fluid. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1978, v. 14, N 6, p. 899—902.
- Sukhotiratana M., Linton A. H., Fletcher J. P.* Antibiotics and the oral streptococci in man. — *J. Appl. Bacteriol.*, 1975, v. 38, N 3, p. 277—294.
- Sutherland R., Croydon E. A. P., Rolinson G. N.* Flucloxacillin, a new isoxazolyl Penicillin, compared with oxycillin, cloxacillin, and dicloxacillin. — *Brit. Med. J.*, 1970, v. 4, N 5733, p. 455—460.
- Svedhem A., Iwarson S.* Cerebrospinal fluid concentrations of trimethoprim during oral and parenteral treatment. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1979, v. 5, N 6, p. 717—720.
- Takage Z.* Influences of kanamycin on the embryo fetus and neonate through the mother. — *Asian med. J.*, 1968, v. 11, N 5, p. 370—375.
- Takamizawa A., Tochino Y., Hamashima J., Iwata T.* Studies on cyclophosphamide metabolites and their related compounds. I. — *Chem. a. Pharm. Bull.*, 1972, v. 20, N 8, p. 1612—1616.

- Takase Z., Shirafuji H., Uchida M.* Fundamental and clinical studies of cephacetrile in the treatment of infections in the field of obstetrics and gynecology. — *Chemotherapy (Tokyo)*, 1976, v. 24, N 1, p. 359—364.
- Takasu T., Baba S., Tsukiyama M. et al.* Laboratory and clinical investigations on minocycline in the field of otorhinolaryngology. — *Chemotherapy (Tokyo)*, 1970, v. 18, N 3, p. 347—352.
- Tan J. S., Bannister T., Phair J. P.* Levels of amoxicillin and ampicillin in human serum and interstitial fluid. — *J. inf. Dis.*, 1974, v. 129, suppl., p. 146—148.
- Tan J. S., Holmes J. C., Fowler N. O. et al.* Antibiotic levels in pericardial fluid. — *J. Clin. Investig.*, 1974, v. 53, N 1, p. 7—12.
- Tan J. S., Salstrom S. J.* Bacampicillin, ampicillin, cephalothin and cephapirin levels in human blood and interstitial fluid. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1979, v. 15, N 4, p. 510—512.
- Taneja O. P., Grover N. K., Thakur L. C., Bhatia V. N.* Effects of blood levels of tetracycline and oxytetracycline on hepatic and renal functions in normal subjects *Chemotherapy (Basel)*, 1974, 20, N 4, p. 201—211.
- Tavolini N., Guarino A. M.* Bile secretory function: a determinant of adriamycin disposition. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1980, v. 245, N 2, p. 180—197.
- Tetzlaff T. R., Howard J. B., McCracken G. H. et al.* Antibiotic concentrations in pus and bone of children with osteomyelitis. — *J. Pediatr.*, 1978, 92, N 1, p. 135—140.
- Thijssen H. H. W., Mattie H.* Active metabolites of isoxazolympenicillins in humans. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1976, 10, N 3, p. 441—446.
- Tice A. D., Barza M., Bergeron M. G. et al.* Effect of diuretics on urinary excretion of cephalothin in humans. — *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1975, v. 7, N 2, p. 168—171.
- Timmes J. J., Demos N. J., Sun I. C.* Lung tissue and serum levels of methocycline. — *Clin. Pharmac. Ther.*, 1971, v. 12, N 6, p. 920—922.
- Torres R. J. R., Sanders C. V., Lewis A. C.* Vancomycin concentration in human tissues — preliminary report. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1979, v. 5, N 4, p. 475—477.
- Triggs E. J., Johnson J. M., Learoyd B.* Absorption and disposition of ampicillin in the elderly. — *Europ. J. Clin. Pharmac.*, 1980, v. 18, N 2, p. 195—199.
- Trollfors B., Norrby R., Kristianson K., Nilsson N. J.* Effects of renal function of treatment with cefoxitin alone or in combination with furosemide. — *Scand. J. inf. Dis.*, 1978, v. 13, p. 73—77.
- Tsuchiya K., Yamazaki T., Kuchimura A., Fugano T.* Absorption, excretion, and distribution of sulfoxillin administered parenterally in mice, rats, rabbits and dogs. — *J. Antibiot.*, 1972, v. 25, N 6, p. 336—342.
- Ueda Y., Matsumoto F., Saito A. et al.* Basic and clinical studies on oral cephradine. — *Chemotherapy (Tokyo)*, 1975, v. 23, N 1, p. 118—124.
- Umezawa H., Takeuchi T., Hori S. et al.* Studies on the mechanism of antitumor effect of bleomycin on squamous cell carcinoma. — *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1972, v. 25, N 7, p. 409—420.
- Umezawa H.* Studies on bleomycin. — *Asian med. J.*, 1970, v. 13, N 8, p. 190—209.
- Umezawa H., Ichizuka M., Kimura K. et al.* Biological studies on individual bleomycins. — *J. Antibiot.*, 1968, N 21, p. 592—602.
- Umezawa H., Ichizuka M., Hora S. et al.* The distribution of H³-bleomycin in mouse tissue. — *J. Antibiot.*, 1968, v. 20, N 11, p. 638—642.
- Van der Meer J. W. M., Scheijgrond H. W., Heykants J. et al.* The influence of gastric acidity on the bioavailability of ketoconazole. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1980, v. 6, N 4, p. 552—554.
- Veronese M., Salvaterra M., Barzaghi D., Setnikar I.* Urinary excretion in the

- rat of nifurpione (NR) and nitrofurantoin (NFT) administered by different routes. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1974, Bd. 24, N 1, S. 39—43.
- Vila Jata J. L., Cadorniga Carro R., Lopez Perez-Lanzac J. C.* Estudio en el hombre de la excretion urinaria de ampicilina: influencia del tamano de particula. — *Farmaco*, Ed. prat., 1973, v. 28, N 4, p. 233—242.
- Vlasses P. H., Holbrook A. M., Schrogie J. J. et al.* Effect of orally administered probenicid on the pharmacokinetics of cefoxitin. — *Antimicr. Ag. Chemother.*, 1980, v. 17, N 5, p. 847—855.
- Wahlig H., Metallinos A., Hameister W., Bergman R.* Gentamycin-Konzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten von Versuchstieren. — *Int. J. Clin. Pharmac. Ther. Toxicol.*, 1974, v. 10, N 3, p. 212—229.
- Walker J. M., Wise R., Mitchard M.* The pharmacokinetics of amikacin and gentamicin in volunteers: a comparison of individual differences. — *J. Antimicr. Chemother.*, 1979, v. 5, N 1, p. 95—99.
- Wam S. H., Huffman D. H., Azarnoff D. L. et al.* Effect of route of administration and effusions on methotrexate pharmacokinetics. — *Cancer Res.*, 1974, v. 34, N 12, p. 3487—3491.
- Watanabe A.* Effect of chronic administration of centrally acting compounds on chloramphenicol metabolism in schizophrenic patients. — *Pharmacology (Basel)*, 1974, v. 11, N 4, p. 253—256.
- Weinberger M., Hudge D., Spector S., Chidsey C.* Inhibition of theophylline clearance by troleandomycin. — *J. Allergy a. Clin. Immunol.*, 1977, v. 59, N 3, p. 228—231.
- Welling P. G., Huang H., Koch P. A. et al.* Bioavailability of ampicillin and amoxicillin in fasted and nonfasted subjects. — *J. Pharm. Sci.*, 1977, v. 66, N 4, p. 549—552.
- Welling P. G., Shaw W. R., Uman S. J. et al.* Pharmacokinetics of minocycline in renal failure. — *Antimicr. Ag. Chemother.*, 1975, v. 8, N 5, p. 532—537.
- Windorfer A., Pringsheim W.* Studies on the concentrations of chloramphenicol in the serum and cerebrospinal fluid of neonates, infants and small children. — *Europ. J. Pediatr.*, 1977, v. 124, N 2, p. 129—138.
- Wirth K.* Antibiotika in Praxis und Krankenhaus — neuster Stand. — *Krankenhausartz*, 1977, v. 50, S. 871—878.
- Wheeler L. A., De Meo M., Halula M., George L., Heseltine P.* Use of high-pressure liquid chromatography to determine plasma levels of metronidazole and metabolites after intravenous administration. — *Antimicr. Ag. Chemother.*, 1978, v. 13, N 2, p. 205—209.
- Wilson P., Leung T., Williams J. D.* Antibacterial activity, pharmacokinetics and efficacy of cefoxitin in patients with abdominal sepsis and other infections. — *J. Antimicr. Chemother.*, 1978, v. 4, suppl. B, p. 127—141.
- Wise R., Reeves D. S.* Two aspects of the availability of cephalosporins after intramuscular injection. — *J. Antimicr. Chemother.*, 1975, v. 1, suppl. p. 47—51.
- Wold J. S., Joost R. R., Black H. R., Griffith R. S.* Hydrolysis of cefamandole nafate to cefamandole in vivo. — *J. inf. Dis.*, 1978, v. 137, suppl., p. 17—24.
- Wosilait W. D., Eisenbrandt L. L.* Biliary excretion of ³H-actinomycin D in the rat. — *Life Sci.*, 1971, part 1, v. 10, N 18, p. 1051—1055.
- Wright W. E., Line V. D.* Biliary excretion of cephalosporins in rats: influence of molecular weight. — *Antimicr. Ag. Chemother.*, 1980, v. 17, N 5, p. 842—846.
- Yamasaku F., Takeda H., Kawashima S. et al.* Studies on absorption and excretion of carbenicillin for oral use. — *Chemotherapy (Tokyo)*, 1975, v. 23, N 7, p. 2284—2289.
- Yesair D. N., Schwartzbach E., Shuck D. et al.* Comparative pharmacokinetics of daunomycin and adriamycin in several animal species. — *Cancer Res.*, 1972, v. 32, N 6, p. 1177—1183.

- Ylikorkala O., Sjöstedt E., Järvinen P. A., Tikkanen R., Rains T.* Trimethoprim-sulfonamid combination administered orally and intravaginally in the first trimester of pregnancy; its absorption into serum and transfer to amniotic fluid. — *Acta obstetr. et gynecol. scand.*, 1973, v. 52, N 3, p. 229—234.
- Ylitalo P., Hinkka H., Neuvonen P. J.* Effect of exercise the serum level and urinary excretion of tetracycline, doxycycline and sulfamethizole. — *Europ. J. Clin. Pharm.*, 1977, N 12, p. 367—373.
- Zaharko D., Bruckner H., Oliverio V. T.* Antibiotics alter methotrexate metabolism and excretion. *Science*, 1969, v. 166, N 3907, p. 887—888.
- Zitkova L., Tousek J.* Pharmacokinetics of cycloserine and terizidone. — *Chemotherapy (Basel)*, 1974, v. 20, N 1, p. 18—28.
- Zwolska-Kwiek Z.* Oznaczanie poziomu etambutolu i kapreomycyny w surowici testem dyfuzji pionowej i metoda seryinich. rozcienczen. — *Zrutzlica Chor. Pluc.*, 1969, N 37, p. 615—622.
- Zwolska-Kwiek Z.* Zmienneose steten rifampicyny w surowicy krwi chorych na gruźlice. — *Zrutzl. i choroby pluc.*, 1974, v. 42, N 1, 65—73.

ОГЛАВЛЕНИЕ

РАЗДЕЛ I

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ХИМИО- ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ 6

Глава 1. Характеристика основных процессов, определяющих циркуляцию лекарственных веществ в организме	6
Глава 2. Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов в зависимости от их свойств, способа применения, физиологических особенностей организма и его функционального состояния	14
Глава 3. Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов при патологических состояниях	29
Глава 4. Проницаемость тканевых барьеров для химиотерапевтических препаратов в условиях патологии	44
Глава 5. Связывание химиотерапевтических препаратов сывороткой крови и тканями	57
Глава 6. Проникновение химиотерапевтических препаратов в клетки организма	71
Глава 7. Особенности распределения химиотерапевтических препаратов в организме в условиях комбинированного применения с другими лекарственными средствами	85

РАЗДЕЛ II

КИНЕТИКА ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНИЗМЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА 95

Глава 8. Фармакокинетика противобактериальных антибиотиков	96
Глава 9. Фармакокинетика синтетических противобактериальных препаратов	171
Глава 10. Фармакокинетика противотуберкулезных препаратов	188
Глава 11. Фармакокинетика противогрибковых препаратов	193
Глава 12. Фармакокинетика противовирусных и противопрозоидных препаратов	201
Глава 13. Фармакокинетика противоопухолевых препаратов	206
Глава 14. Комбинированные противобактериальные препараты	222
Заключение	228

Григорий Яковлевич Кивман,
Эрнест Александрович Рудзит,
Владимир Петрович Яковлев

**ФАРМАКОКИНЕТИКА
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТОВ**

Зав. редакцией: *Ю. В. Махотин*
Редактор издательства *М. В. Калинин*
Художественный редактор: *О. С. Шанецкий*
Технический редактор: *А. М. Миронова*
Корректор *Т. Р. Тверитнева*

ИБ № 2879

Сдано в набор 21.08.81. Подписано к печати 4.12.81.
Т-24988. Формат бумаги 60×90^{1/16}. Бум. тип. № 2.
Литературная гарн. Печать высокая. Усл. печ. л. 16,0.
Усл. кр.-отт. 16,0. Уч.-изд. л. 18,18. Тираж 10 000 экз.
Заказ 1936. Цена 1 р. 50 к.

Ордена Трудового Красного Знамени
издательство «Медицина», Москва, Петроверигский пер., 6/3.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома
при Государственном комитете СССР по делам издательств,
полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105,
Нагатинская ул., д. 1.

