

FARMAKOLOGIA KLINICZNA

BARBARA GAWROŃSKA-SZKLARZ, WANDA GÓRNIK, BARBARA KUSTRO-
JERZY WÓJCICKI, LEONIDAS SAMOCHOWIECPorównawcza farmakokinetyka salicylanu
zastosowanego doustnie oraz na skórę(Z Pracowni Farmakologii Klinicznej Zakładu Farmakologii PAM w Szczecinie; kierownik:
prof. dr hab. n. med. J. Wójcicki)SŁOWA KLUCZOWE: salicylan, farmakokine-
tyka; wchłanianie przez skórę

Wchłanianie leków przez skórę budzi ostatnio coraz większe zainteresowanie (4, 9). Wynika ono ze spostrzeżenia, że lek zastosowany miejscowo może wykazywać działanie ogólnoustrojowe — niepożądane, a nawet toksyczne, jak i lecznicze. Podanie leku na skórę pozwala pominąć drogę przewodu pokarmowego, jeżeli zachodzi tego rodzaju potrzeba.

Związki salicylowe znajdują szerokie zastosowanie w dermatologii oraz w innych dziedzinach medycyny, jako środki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwreumatyczne, hamujące agregację krwinek płytkowych.

Celem niniejszej pracy jest prześledzenie farmakokinetyki salicylanu podanego na nieuszkodzoną skórę i doustnie w dawkach równoważnych.

Materiał i metoda

Badania przeprowadzono u 10 zdrowych mężczyzn w wieku 21—33 lat o masie ciała 65—75 kg, na zasadzie krzyżowej randomizowanej. Wszyscy ochotnicy nie zażywali żadnych leków ani nie pili alkoholu przez 4 tygodnie poprzedzające badanie.

Każda osoba była badana dwukrotnie w odstępie 1 tygodnia, po podaniu 1 tabletki (0,5 g) kwasu acetylosalicylowego (Aspirina-Bayer) lub po zastosowaniu 7,6 g kremu Finidol (Mepros) zawierającego kwas salicylowy w ilości równoważnej. Krem i tabletki stosowano zawsze o tej samej porze dnia (7.00 rano). Tabletki były połknięte w całości i popijane 100 ml wody. Krem Finidol rozprowadzano na skórze części wyprosnej przedramion, po 3,6 g na każde przedramię, bezpośrednio po wprowadzeniu wenflonu do żyły odłokciowej lewej. Każdy badany wcierał krem w skórę własnego przedramienia przez 2,5 min. Podłoże kremu stanowiły uwodornione oleje roślinne z dodatkiem syntetycznych estrów wyższych kwasów tłuszczowych, mirycylanu izopropylu i lauranu izopropylu (5).

Ochotnicy pozostawali na czczo przez 18 h przed i przez 4 h po zastosowaniu tabletek lub kremu. Krew pobierano do próbek heparynizowanych bezpośrednio przed oraz w następujących odstępach czasu po podaniu salicylanu: 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0, i 24,0 h. Stężenie salicylanu w osoczu oznaczono metodą Trinder (7).

W celu obliczenia zmian stężenia salicylanu w osoczu przyjęto otwarty model dwukompartimentowy uwzględniający pozanaczyniowe podanie leku. Za pomocą kalkulatora Hewlett — Packard 98308 obliczono następujące parametry farmakokinetyczne: powierzchnię pod krzywą zmian stężenia leku w osoczu (AUC), stężenie maksymalne (C_{max}), czas wystąpienia C_{max} (t_{max}), stałą wchłaniania (k_a), stałą szybkości dla fazy eliminacji (β), dystrybucję z kompartmentu centralnego do tkankowe-

go (k_{12}), dystrybucję z kompartmentu tkankowego do centralnego (k_{21}), stałą szybkości eliminacji z kompartmentu centralnego (k_{e1}), okres półtrwania dla fazy dystrybucji ($t_{0,5\alpha}$) i eliminacji ($t_{0,5\beta}$).

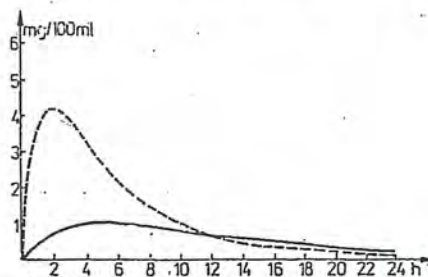
Wyniki

Średnie stężenie salicylanu po doustnym podaniu aspiryny oraz miejscowym zastosowaniu Finidolu przedstawia tab. 1 i ryc. 1. Stężenie salicylanu u

Tabela 1

Średnie stężenie (\pm SE) salicylanu w osoczu (mg/100 ml)

Czas /h/	Aspiryna	Finidol
0,5	2,26 \pm 0,39	0,26 \pm 0,19
1,0	3,47 \pm 0,47	0,46 \pm 0,16
1,5	4,03 \pm 0,32	0,63 \pm 0,19
2,0	4,20 \pm 0,54	0,76 \pm 0,20
3,0	3,95 \pm 0,83	0,93 \pm 0,39
4,0	3,40 \pm 0,37	1,02 \pm 0,20
6,0	2,33 \pm 0,27	1,05 \pm 0,24
8,0	1,56 \pm 0,32	0,96 \pm 0,14
12,0	0,73 \pm 0,33	0,71 \pm 0,24
24,0	0,09 \pm 0,01	0,21 \pm 0,02



Ryc. 1. Średnie stężenie salicylanu w osoczu po podaniu doustnym Aspiryny — i po zastosowaniu miejscowym kremu Finidol.

osób otrzymujących lek doustnie było wyraźnie większe niż u tych samych osób, u których wcierało w skórę krem salicylowy. Powierzchnia pod krzywą zmian stężenia leku w osoczu po podaniu table-

tek wynosiła 31,51 mg/100 cm³ · h, natomiast po zastosowaniu kremu — 15,16 mg/100 cm³ · h. Zakres dostępności biologicznej (EBA) Finidolu w stosunku do tabletek osiągnął 48,11%.

Parametry farmakokinetyczne przedstawia tab. 2. Maksymalne stężenie salicylanu w osoczu u osób

Tabela 2

Parametry farmakokinetyczne

Parametr	Aspiryna	Finidol
AUC (mg/100 cm ³ × h)	31,51	15,16
C _{max} (mg/100 cm ³)	4,20	1,05
t _{max} (h)	2,07	6,00
k _a (h ⁻¹)	0,86	0,31
β (h ⁻¹)	0,15	0,11
k ₁₂ (h ⁻¹)	0,03	0,05
k ₂₁ (h ⁻¹)	0,23	0,18
k _{el} (h ⁻¹)	0,23	0,19
t _{0,5 β} (h)	4,47	6,35
t _{0,5 α} (h)	2,08	2,25

otrzymujących tabletki kształtowało się na poziomie 4,20 mg/100 cm³, podczas gdy po zastosowaniu równoważnej dawki leku w postaci kremu zmniejszyło się ono do 1,05 mg/100 cm³. Maksymalne stężenie salicylanu w osoczu wystąpiło po 2,07 h po podaniu Aspiryny. Czas wystąpienia stężenia maksymalnego wydłużył się do 6,0 h, tj. o 190% po zastosowaniu Finidolu. Stała wchłaniania leku zawartego w kremie była mniejsza o 64% w porównaniu z tabletkami. Okres półtrwania dla fazy wydalania u osób otrzymujących lek doustnie wynosił 4,47 h, podczas gdy u tych samych ochotników, którym podawano Finidol okres ten wydłużył się do 6,36 h.

Omówienie

Przeprowadzone badania wykazały, że salicylan zastosowany w postaci kremu na nieuszkodzoną skórę wchłania się, a jego stężenie może być oznaczone we krwi. Porównując parametry farmakokinetyczne Aspiryny i Finidolu podanych w równoważnej ilości należy rozważyć, że zakres dostępności biologicznej salicylanu zawartego w kremie osiąga prawie 50%, ale stężenie maksymalne jest 4 razy mniejsze niż po zastosowaniu tabletek, a czas wystąpienia stężenia maksymalnego wydłuża się 3-krotnie.

Stopień wchłaniania leków przez skórę zależy od wielu czynników (9) takich, jak rodzaj użytego podłoża, wielkość powierzchni skóry, którą pokryto lekiem, oraz występowanie na skórze zmian patologicznych, zwiększających jej przepuszczalność. Przepuszczalność skóry dla leków wykazuje również znaczne różnice osobnicze i nie jest jednakowa w różnych okolicach ciała.

Taylor i Halprin (6) stosowali u chorych na łuszczycę kwas salicylowy na dużą powierzchnię ciała i w dodatku pod przykryciem. Nie obserwowali oni stężenia salicylanu we krwi większego niż 5 mg/100

cm³, mimo że ponad 60% zastosowanego kwasu salicylowego zostało wchłonięte. Większość doniesień wskazuje jednak na możliwość wystąpienia objawów działania toksycznego lub nawet śmiertelnego, jeżeli używa się dużych stężeń leku lub pokrywa wielokrotnie dużą powierzchnię ciała. Dwa śmiertelne przypadki opisane przez Lindsey'a (2). spowodowane były dwukrotnym zastosowaniem 20,7% roztworu kwasu salicylowego na 50% powierzchni ciała. Doniesienie Von Weissa i Levera (8) dotyczyło toksycznej reakcji ogólnoustrojowej u 3 osób, którym podawano na skórę 3% i 6% maść salicylową 6 razy dziennie przez 4—11 dni.

W podsumowaniu przeprowadzonych badań można przyjąć, że w wybranych przypadkach należałoby monitorować stężenie salicylanu we krwi (3); aby w chorobach zapalnych utrzymać stężenie lecznicze tj. 15—30 mg/100 cm³ i nie przekroczyć stężenia 30—40 mg/100 cm³, któremu towarzyszą ogólnoustrojowe objawy działania toksycznego. Występują one najczęściej na skutek upośledzonego wydalania salicylanu w wyniku choroby wątroby lub nerek (1).

Wnioski

1. Salicylan zastosowany na nieuszkodzoną skórę wchłania się do krwi, a przebieg jego stężenia może być poddany analizie farmakokinetycznej.
2. Zakres dostępności biologicznej salicylanu zastosowanego na skórę jest mniej więcej o połowę mniejszy, niż podanego doustnie, ale okres półtrwania dla fazy wydalania jest w przybliżeniu 3 razy dłuższy.

PIŚMIENNICTWO

1. Levy G.: Pharmacokinetics of salicylate in man. Drug Metab. Rev., 1979, 9, 3. — 2. Lindsey C. P.: Two cases of total salicylate poisoning after topical application of an antifungal solution. Med. J. Aust., 1968, 1, 353. — 3. Mandelli M., Tognoni G.: Monitoring plasma concentrations of salicylate. Clin. Pharmacokin., 1980, 5, 424. — 4. Nugent F. J., Wood J. A.: Methods for the study of percutaneous absorption. Canad. J. Pharmaceut. Sci., 1980, 15, 1. — 5. Supniewski J.: Receptura. PZWL, Warszawa, 1957. — 6. Taylor J. R., Halprin K. M.: Percutaneous absorption of salicylic acid. Arch. Derm. 1975, 111, 740. — 7. Trinder P.: Rapid determination of salicylate in biological fluids. Biochem. J., 1954, 57, 301. — 8. Von Weiss J. F., Lever W. P.: Percutaneous salicylic acid intoxication in psoriasis. Arch. Derm., 1964, 90, 614. — 9. Wepierre J., Marty J. P.: Percutaneous absorption of drugs. Trends Pharmacol. Sci., 1979, 1, 23.

Otrzymano: 26 października 1982; adres: 70-111 Szczecin, ul. Powstańców Wlkp. 72, Pracownia Farmakologii Klinicznej PAM.
[dł]

Gawronska-Szklarz B., Górnik W., Kustron B., Wójcicki, J., Samochowiec L.

Comparative pharmacokinetics of salicylate administered orally and applied topically to the skin

In healthy subjects, pharmacokinetics of salicylate after the single oral dose of Aspirin (Bayer) and topical application of Finidol cream (Mepros) to the skin in equivalent dose was studied.

It was found that bioavailability of Finidol cream was 48.11% of the value for Aspirin. Maximum blood plasma salicylate level was achieved within 2.07 hours following the administration of Aspirin. Maximum level time was prolonged to 6.0 hours after the application of Finidol cream. Salicylate absorption constant for Finidol cream was lower by 64% in comparison with the tablets. Half-life period for excretion phase was also prolonged (up to 6.36 hours).

B. Гарвоньска-Шкляж, В. Гурник, Б. Кустронь,
Е. Вуйцицки, Л. Самоховец

**Sравнительная фармакокинетика салицилата
применяемого перорально или на кожу**

У здоровых лиц исследовали фармакокинетику салицилата после применения однократной дозы Аспирина (Ф-мы Баер) перорально и после применения на кожу крема Финидоль (Ф-мы Мепрос) содержащего в таком же количестве салициловую кислоту.

(C. d. ze str. 524)

THE LANCET. 1982. Nr 8307, 13 listopada

Thomas M. i wsp.: *Rola dehydrogenazy aldehydu octowego wątroby w alkoholizmie: utrzymujące się zmniejszenie jej aktywności w cytosolu u alkoholików w czasie abstynencji*, str. 1057.

McMahon F. G. i wsp.: *Uszkodzenie górnej części przewodu pokarmowego po podawaniu chlorku potasu: kontrolowana próba kliniczna*, str. 1059.

Podawanie związków potasu jako uzupełnienie leczenia powodującego ubytek potasu z ustroju powoduje niekiedy powikłania. Stosowane dawniej tabletki chlorku potasu powlekane dla uzyskania rozpuszczenia się ich dopiero w jelicie powodowały okrzężne owrzodzenia prowadzące do zwichnięcia jelita, krwotoków lub nawet zgonu. Tabletki te zostały wycofane, a na ich miejsce wprowadzono tabletki oparte na wosku, powoli uwalniające potas i rzekomo bezpieczne. Również po ich wprowadzeniu zaczęły pojawiać się doniesienia o owrzodzeniach, krwawieniach i perforacjach, szczególnie w przypadkach z opóźnieniem pasażu jelitowego. Ostatnio pojawiły się doniesienia o specjalnych kapsułkach KCl zawierających kryształki powleczone warstwą ochronną. Autorzy porównywali wyniki stosowania tego preparatu i wcześniej używanego preparatu opartego na wosku podając oba związki ochotnikom i kontrolując wyniki gastroskopią. Spośród 24 ochotników otrzymujących tabletki woskowe z KCl u 18 stwierdzono zmiany, ale tylko w 5 przypadkach badani mieli objawy subiektywne. Równoczesne podawanie środków antycholinergicznym opóźniających pasaż pokarmu przez przewód pokarmowy nasilało częstość występowania zmian. W grupie otrzymującej nowy preparat nie obserwowano zmian. Zmiany pojawiały się głównie w okolicy przedodźwiernikowej; przelyku i dwunastnicy.

Blacklock H. A. i wsp.: *Przeszczepienie szpiku niezgodnego w zakresie grup ABO z usunięciem czerwonych krwinek ze szpiku dawcy dla uniknięcia ubytku przeciwciał z krwi biorcy*, str. 1061.

Przeszczepienie szpiku może uratować życie choremu z aplazją szpiku i przedłużyć przeżycie chorego na białaczkę. Głównym problemem w związku z tym jest znalezienie odpowiedniego dawcy szpiku o możliwie podobnym układzie antygenów HLA. Nawet po znalezieniu takiego dawcy może pojawić się problem niezgodności między dawcą i biorcą w zakresie układu ABO, gdyż układy HLA i ABO dziedziczą się niezależnie od siebie. Niezgodność ABO nie jest przeciwwskazaniem dla przeszczepienia szpiku, ale liczyć się trzeba z możliwością ostrej reakcji hemolitycznej. Dlatego przed przeszczepieniem stosuje się metody pozwalające na usunięcie przeciwciał przeciw antygenom ABO: wymianę osocza lub pełnej krwi, eliminację przeciwciał przepuszczeniem krwi przez odpowiednią kolumnę immunoadsorpcyjną itp. Zamiast tego autorzy zastosowali metodę usunięcia krwinek czerwonych ze szpiku przeszczepianego drogą eliminacji na podłożu zawierającym ficoll i metrizoat. W 8 przypadkach udało się usunąć z przeszczepianego szpiku przeciętnie 98% krwinek. We wszystkich przypadkach udało się uniknąć reakcji hemolitycznych.

Wyявили, что сфера биологической доступности крема по отношению к таблеткам составляла 48,11%. Максимальная концентрация салицилата в плазме наступила спустя 2,07 часов после применения Аспирина. После применения крема время максимальной концентрации повысилось к 6 часам. Единица поглощения лекарства содержащегося в креме была на 64% ниже по сравнению с таблетками. Относительно удлинилось время полураспада для фазы выделения (к 6,36 часам).

Whalley L. J. i wsp.: *Bezpośredni wzrost stężenia prolaktyny i neurofizyny w osoczu po elektrowstrząsie bez zwiększenia stężenia innych hormonów*, str. 1064.

Mechanizm działania elektrowstrząsu w przypadkach zespołów depresyjnych nie jest znany. Badania neurochemiczne na zwierzętach wykazały, że elektrowstrząs poprawia przewodzenie neuronale w układzie centralnych neuronów monoaminergicznym. U ludzi elektrowstrząs nie wpływał na zmiany stężenia prolaktyny w odpowiedzi na podanie apomorfiny lub stężenia hormonu wzrostu w odpowiedzi na klonidynę. Jednakże badania te wykonywano po serii elektrowstrząsów. Autorzy określali stężenie osocze prolaktyny, hormonu wzrostu, kortyzolu, hormonów podwzgórzowych uwalniających hormon luteinizujący oraz tyotropinę, jak też neurofizyny. Tylko stężenie prolaktyny i neurofizyny (hormonu peptydowego pochodzenia podwzgórzowego pobudzanego przez nikotynę lub estrogen) zwiększało się bezpośrednio po elektrowstrząsie, przy czym zwiększenie stężenia w przypadku neurofizyny pobudzanej przez nikotynę było nawet dziesięciokrotne. Kolejne elektrowstrząsy wywoływały podobne zmiany, które były krótkotrwałe.

Denborough M. A. i wsp.: *Złośliwe przegrzanie a nagła śmierć niemowląt*, str. 1068.

Zespół złośliwego przegrzania występuje w czasie znieczulenia ogólnego u osób z genetycznie uwarunkowaną miopatią. Poza ludźmi zespół spotyka się u niektórych świń po podaniu im sukcynylocholino lub halotanu. Mięśnie dotknięte tym zaburzeniem ludzi i świń reagują zwiększeniem siły skurczu na podanie kofeiny, halotanu i innych związków, co wskazuje na zwiększenie stężenia jonów wapniowych w sarkoplazmie. Świnie dotknięte tym zaburzeniem giną niekiedy w następstwie stresu (tzw. zespół stresu świń). Autorzy spotkali przypadkowo przypadek nagłej śmierci niemowlęcia, którego ojciec miał cechy miopatii tego rodzaju. Badanie farmakologiczne skrawka mięśnia tej osoby wykazało, że mięsień ten kurczył się po podaniu do płynu odżywczego halotanu lub kofeiny (normalny mięsień nie reaguje na ten związek wcale lub słabo). W dalszych badaniach dokonano przeglądu rodziców niemowląt zmarłych nagle bez widocznej przyczyny pobierając z 15 przypadkach skrawki ich mięśni i wykrywając miopatię u 5 badanych, w rodzinach których stwierdzono liczne przypadki nagłych zgonów pooperacyjnych.

Autorzy sugerują, że wspomniany zespół miopatii ze złośliwym przegrzaniem może być jedną z przyczyn nagłego zgonu niemowląt.

Brunell P. A. i wsp.: *Szczepionka z żywym wirusem ospy wietrznej podawana dzieciom chorym na białaczkę*, str. 1069.

Ospa wietrzna jest poważnym powikłaniem w przypadkach białaczki u dzieci. Dla zabezpieczenia ich autorzy przygotowali szczepionkę zawierającą żywego osłabionego wirusa i podali ją 23 dzieciom chorym na białaczkę. U wszystkich pojawiały się swoiste przeciwciała o dużym mianie i, poza 1 przypadkiem, utrzymywały się w okresie obserwacji. Ośmiu dzieci zetknięto się po szczepieniu z wirusem w 13 różnych sytuacjach, głównie po zachorowaniu rodzeństwa i tylko u jednego z nich wystąpiła ospa wietrzna o łagodnym przebiegu.

Przemysław Słomski