

МІФИ ТА ПРАВДА ЩОДО ТРАНСРЕКТАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРОСТАТИ

В.І. Зайцев

Буковинський державний медичний університет

Вступ. При медикаментозному лікуванні урологічних захворювань використовуються різні шляхи введення препаратів для досягнення кращого ефекту та зменшення можливих ускладнень. Крім того, для максимально повної доставки препаратів до місця захворювання розробляються як нові форми препаратів, так і досліджуються можливості локального їх застосування. Одним з варіантів введення препаратів, який має свої переваги та недоліки, є трансректальне введення.

Трансректальне введення лікувальних засобів в урології використовується протягом багатьох років при терапії, в основному, захворювань простати. Вважається, що в зв'язку з анатомічною близькістю прямої кишки та передміхурової залози такий шлях введення повинен мати певні переваги. У той же час, якихось доказових публікацій з цього приводу ми не знайшли.

Мета дослідження: аналіз доступних літературних джерел щодо інформації про особливості трансректального використання препаратів та їх впливу на передміхурову залозу.

Результати та їх обговорення. Трансректально лікувальні засоби можуть використовуватись як у вигляді супозиторіїв, так і у вигляді клізм. В урології використовуються переважно супозиторії. Загалом супозиторії вперше описані ще в стародавньому Єгипті. Це були конічні шматки дерева або кістки, які умочували у мед, в якому попередньо варились ліки до досягнення ним значної густини. Цікаво, що така методика зберігалась аж до кінця 17-го століття. Нині супозиторії виробляються на жировій основі (яка є щільною при кімнатній температурі, але стає м'якою при температурі тіла) як *ex tempore*, так і у вигляді стандартизованих форм [1, 2]. З точки зору сучасної фармакології, ліки у вигляді супозиторіїв призначаються найчастіше або коли пацієнт непритомний чи не може приймати ліки *per os* (наприклад діти), або при значній нудоті чи блювоті, а також для місцевого застосування при патології прямої кишки [3, 4]. На жаль, література щодо особливостей використання транс-

ректального шляху введення лікувальних препаратів нечисельна, а в останні роки знайдено лише окремі публікації.

На людині для трансректального введення були детально досліджені три класи антибіотиків (бета-лактами, макроліди (лише еритроміцин) та імідазоли), анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати, кортикостероїди, деякі гормони тощо [5, 6]. Вони можуть вводитись у вигляді супозиторіїв, ректальних капсул або клізм. У більшості досліджень концентрація препаратів у плазмі була нижчою, ніж при оральному використанні, що пов'язується зі значною залежністю ректального всмоктування від особливостей будови та складу препарату [7, 8]. Тому було запропоновано деякі допоміжні речовини, які при додаванні до основних могли покращувати активність їх всмоктування (як солі натрію), що стосується, перш за все, препаратів з поганою проникливістю (як аміноглікозиди чи цефалоспоринони) [9, 10]. Активно всмоктується в прямій кишці і алкоголь. Слід також брати до уваги, що більшість фармакологічних досліджень щодо ректального введення препаратів проводиться на тваринах, у яких є певні особливості будови прямої кишки.

Недоліком ректального введення препаратів є можливість локальних побічних реакцій. Найчастіше це ректальні виразки, кровотечі та болі, особливо при тривалому використанні. Крім того, саме використання ректальних супозиторіїв може бути неможливим чи відхилятися з різних причин деякими пацієнтами або пацієнт може мимовільно спорожнити кишечник, що призводить до неповного всмоктування препарату. Позитивним моментом може бути використання ректального введення при неможливості орального використання препаратів (наприклад при блювоті) [11, 12]. Тому використання саме трансректального шляху введення у більшості випадків не є оптимальним.

На фармацевтичному ринку України є широкий асортимент ректальних супозиторіїв. Переважна більшість з них складається з

лікарської сировини рослинного походження (екстракт беладони, календули, обліпихова олія), менша — містить синтетичні компоненти (диклофенак натрію, індометацин, парацетамол, піроксикам тощо), є також препарати тваринного походження (вітапрост та схожі препарати) та комбіновані препарати. В урологічній практиці використовуються, перш за все, нестероїдні протизапальні препарати та препарати на тваринній основі. Перші містять діючу речовину та твердий жир як основу, що відповідає наведеним вище вимогам для оптимального всмоктування в прямій кишці. Тільки вітапрост та схожі препарати є водорозчинними ліофілізатами пептидної природи, що значно виділяє цю групу препаратів.

При аналізі цієї проблеми нами було виділено декілька ключових моментів, які визначають ефективність даного шляху введення лікувальних засобів при патології простати:

1. Особливості фізіології прямої кишки та всмоктування ректально введених препаратів.
2. Особливості розподілу препаратів у кровоносному руслі після ректального введення та можливості їх прямого попадання в простату.
3. Особливості проникнення препаратів з системного кровотоку в тканину простати.

Особливості фізіології прямої кишки та всмоктування ректально введених препаратів. Абсолютна більшість корисних речовин їжі перетравлюється та всмоктується в тонкому кишечнику. У товстому кишечнику (переважно у верхніх його відділах) всмоктуються лише вода, деякі іони, вітаміни та амінокислоти.

При ентеральному введенні медичний препарат повинен пройти через бар'єри клітин слизової оболонки ШКТ та ендотеліальних клітин судинної стінки. Лікарські речовини всмоктуються через оболонки клітин за різними механізмами, найчастіше за допомогою простої дифузії. Простою дифузиею препарати долають напівпроникну мембрану в напрямку градієнта концентрації — із зони з вищою до зони з нижчою концентрацією. Цей процес не потребує витрат енергії й відбувається до моменту, доки концентрація сполуки з обох боків мембрани не стане однаковою. Саме за таким механізмом відбувається всмоктування в прямій кишці. Речовини звідти можуть попадати в кровотік двома головними шляхами:

1. Трансцелюлярним — шляхом проходження через саму клітину епітелію.

2. Парацелюлярним — шляхом проходження через щілину між клітинами епітелію.

Основою всмоктування препаратів при трансректальному введенні є анатомічні та фізіологічні особливості прямої кишки. Пряма кишка являє собою дистальні 12–19 см кишечника. Вона вистелена ректальним епітелієм, який складається з одного шару клітин. Поверхня всмоктування в прямій кишці значно менша, ніж у тонкому, внаслідок зменшеної кількості ворсинок, хоча гістологічно епітелій верхнього відділу кишечника та прямої кишки схожі, що принципово не відрізняє можливості абсорбції медикаментів [13].

Власне процес всмоктування препаратів у тонкому кишечнику та прямій кишці мають принципові відмінності. Головна з них полягає у тому, що у верхньому відділі кишечника відбувається складний процес травлення, який практично відсутній у прямій кишці. Процес травлення полягає, перш за все, у трансформації речовин, які попадають з їжею, з метою як принципової можливості їх проникнення у кровоносне русло (найчастіше шляхом дроблення великих молекул на менші) так і зменшення можливості алергізації організму за рахунок можливого попадання чужорідних білків та інших біологічно активних молекул у кровотік. Травлення відбувається, перш за все, за допомогою ферментів, які виділяються в порожнину кишечника залозами секреції (шлунок, печінка, підшлункова залоза тощо). Це дозволяє переробляти та використовувати для споживання більшість речовин, які надходять з їжею практично незалежно від їх розміру.

У цей же час у прямій кишці дані процеси практично відсутні, що значно обмежує можливість всмоктування речовин. Хоча епітелій дуже схожий у цих відділах кишечника, але через неможливість попередньої «підготовки» речовин, тільки медикаменти з невеликою молекулярною масою можуть всмоктуватись у прямій кишці. Тому активність засвоєння медикаментів в прямій кишці, на відміну від тонкої, на пряму залежить від таких характеристик, як молекулярна вага, жиророзчинність та ступінь іонізації молекул. Відповідно, це практично унеможливає ефективне ректальне використання медикаментів, які містять великі молекули (пептиди, тригліцериди, фосфоліпіди, гормони тощо) [7].

Ще одним важливим моментом є те, що в прямій кишці у порівнянні з тонким кишечником значно менше води. Якщо загалом у кишечнику всмоктується до 10 л рідини за добу

(рідина, яка надходить з їжею та рідина кишечних соків), то в товстий кишечник поступає лише 1–1,5 л рідини, а до термінального відділу кишечника рідина практично не доходить. Тому в прямій кишці можуть всмоктуватись лише жиророзчинні медикаменти, представлені простими молекулами, адже для водорозчинних немає води (або вони повинні вводитись у вигляді клізм). Це ще більше обмежує перелік медикаментів, які можуть використовуватись ректально.

Обмеження препаратів для ректального введення пов'язане з вищенаведеними фактами. Інші медичні препарати, які містять молекули більшого розміру, а особливо складні органічні молекули, які попередньо повинні бути трансформовані за рахунок травлення, не можуть всмоктуватись у прямій кишці і тому немає підстав для їх вивчення при трансректальному введенні [7].

Таким чином, трансректально можуть всмоктуватись переважно жиророзчинні препарати з невеликими молекулами, які не потребують трансформації при травленні, та рідини для всмоктування, всмоктування ж у прямій кишці препаратів пептидної природи не доведено.

Особливості розподілу препаратів у кровоносному руслі після ректального введення та можливості їх прямого попадання в простату. Важливим питанням є особливості фармакокінетики препаратів при ректальному введенні. Будь-які препарати при цьому проходять ті самі стадії, що описані вище, тобто препарат спочатку всмоктується, потрапляє в кров, розподіляється в загальному кровообігу, далі через кровоносні капіляри – у тканини.

Особливістю ректального введення є те, що при цьому ліки переважно всмоктуються через нижні й середні гемороїдальні вени і надходять у загальне коло кровообігу, не проходячи через печінку. Це, з одного боку, зберігає в первинному вигляді ті речовини, які при пероральному введенні можуть метаболізуватись у печінці, з іншого – зменшує час до проявів дії препарату. Ефект при цьому настає через 15–20 хв., що для багатьох ліків відповідає швидкості при в/м введенні. На швидкість настання ефекту також впливає відсутність необхідності просування препарату по травному тракту, що характерно для перорального використання медикаментів [3, 7, 8].

Для нестероїдних протизапальних препаратів особливості фармакокінетики добре відомі та описані в інструкції по застосуванню, у той час як а ні в офіційній інструкції, а ні на офіційному сайті виробника вітапросту ніяких да-

них щодо фармакокінетики препарату не наводиться [14, 15]. Як правило, така відсутність інформації свідчить про відсутність досліджень з даної проблеми.

Якихось окремих механізмів прямого попадання в простату медикаментів при ректальному введенні не існує, хоча фізично між простатою та прямою кишкою відстань менше 1 см. Судин чи інших шляхів прямого сполучення між цими органами немає. Відповідно ліки звичайним чином спочатку розподіляються в системному кровообігу, а далі з кров'ю розносяться по всіх тканинах, у тому числі і простаті. Тому сподіватись, що ректально введені препарати швидше та в більшій кількості попадають саме у простату («органотропний ефект») немає ніяких підстав. Органотропну дію ректальних супозиторіїв можна обговорювати лише в аспекті локального впливу при патології прямої кишки (геморой, тріщини слизової тощо), тобто до всмоктування препарату.

Таким чином, фармакокінетика ректально введених препаратів відрізняється прямим попаданням основної частини діючої речовини безпосередньо в загальний кровоток поза портальною системою та швидким початком дії. У простату препарати попадають через загальний кровотік.

Особливості проникнення препаратів з системного кровотоку в тканину простати. Загальним моментом, який обмежує надходження багатьох речовин у паренхіму простати, є існування гемопростатичного бар'єра (ГПБ). Останній, як і гемоенцефальний бар'єр, значно обмежує перелік препаратів, які можуть проходити через нього. Це, у свою чергу, висуває специфічні вимоги до будь-яких медикаментів, які використовуються для лікування захворювань простати.

Натепер відомо, що в більшості тканин капіляри мають достатньо розвинуті фенестрації, що дозволяє антибіотикам вільно виходити у міжклітинний простір і їх концентрація приблизно однакова у плазмі та тканинах. У той же час, у деяких тканинах капіляри не мають звичайних отворів і в таких тканинах концентрація препаратів може бути значно меншою. До них належать, перш за все, центральна нервова система, очі та простата. У ці тканини відносно вільним залишається проникнення лише ліпідорозчинних препаратів. Приміром, простатичний епітелій має бімолекулярну ліпідну мембрану з мілкими порами (4–40 Å), тому гідрофільні (водорозчинні) молекули від неї відштовхуються, а жиророзчинні – відносно легко проходять [16, 17].

Загалом дифузію препаратів у простату визначають 3 головних фактори:

1. Ліпідорозчинність препарату.
2. Коефіцієнт дисоціації.
3. Ступінь зв'язування з білками.

Оптимальною характеристикою препарату для вільного проходження в простату є ліпідорозчинна, неіонізована, не зв'язана з білками молекула. У зв'язку з цим, приміром, беталактамі антибіотики в більшості своїй погано проникають у простату, у той час як тетрацикліни, фторхінолони, сульфонаміди, частково аміноглікозиди та нітрофурантоїн, навпаки, у великій кількості перебувають у простаті. Також погано проникають через ГПБ іонізовані молекули, особливо кислоти. Препарати, які зв'язуються в кровоносному руслі з білками (як правило, альбумінами), також не можуть внаслідок своїх розмірів проникнути у простату, як і всі великі молекули. Тому одним із напрямків покращення проходження медикаментів у простату є зменшення їх зв'язування з білками крові [16, 17].

Прикладом, наскільки ГПБ впливає на концентрацію препаратів у простаті, може бути цьогорічна робота по вивченню концентрації меропенему у тканині простати. Автори проводили півгодинну інфузію антибіотика перед виконанням ТУР простати, після чого аналізували його вміст у крові та тканинах простати. Дослідження показало, що співвідношення концентрації препарату в простаті до плазми не перевищувало 18%. Даної концентрації було достатньо для бактеріостатичного ефекту на деякі збудники, але недостатньо для, приміром, псевдомонад [18].

Список літератури

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації. 2-ге вид. — Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2005. — 98 с.
2. Государственная Фармакопея Украины в системе контроля качества экстермпоральных лекарственных средств / Терно И.С., Тихонов А.И., Гризодуб А.И., Ярных Т.Г., Георгиевский В.П. // Фармаком. — 2005. — № 2–3. — С. 104–115.
3. Choonara I.A. Giving drugs per rectum for systemic effect // Archives of Disease in Childhood. — 1987. — V. 62. — P. 771–772.
4. Routes of Drug Administration. URL: <http://www.boomer.org/c/p4/c07/c0710.html>.
5. Pozzi E., Luisetti M., Coppi G. Sputum levels of erythromycin after rectal administration in adult patients with bronchitis // Current Therapeutic Research. — 1983. — V. 33. — P. 681–685.
6. Joannides L., Somogyi A., Spicer J. et al. Rectal administration of metronidazole provides therapeutic plasma levels in postoperative patients // New England Journal of Medicine. — 1981. — V. 305. — P. 1569–1570.
7. Bergogne-Berezina E., Bryskierb A. The suppository form of antibiotic administration: pharmacokinetics and clinical application // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 1999. — V. 43. — P. 177–185.
8. De Boer A.G., Moolenaar F., de Leede J., Breimer D.D. Rectal drug administration: clinical pharmacokinetic considerations // Clinical Pharmacokinetics. — 1982. — V. 7. — P. 285–311.

Таким чином, органотропну дію на простату можуть здійснювати лише лікарські засоби з молекулами певних характеристик, які здатні долати гемопростатичний бар'єр. Водорозчинні препарати практично не попадають у тканину простати тому, що не можуть пройти гемопростатичний бар'єр.

Висновки

Використання препаратів шляхом ректального введення показане лише при певних клінічних ситуаціях і в абсолютній більшості випадків не є оптимальним варіантом введення ліків. Враховуючи наведені в статті факти, слід зробити висновок, що лише обмежена кількість лікувальних засобів може бути ефективною при ректальному введенні. Так само із загального кровотоку тільки певні жиророзчинні препарати можуть долати гемопростатичний бар'єр та попадати у достатній кількості у тканину простати. Якщо особливості фармакокінетики нестероїдних протизапальних препаратів добре вивчені і доведено їх ефект при ректальному застосуванні, то для водорозчинних пептидних комплексів (вітапрост, простатилен тощо) такі дослідження не проводились і за своїми характеристиками їх ефективність при трансректальному введенні є достатньо сумнівною як через недостатнє всмоктування, так і недостатнє попадання в тканину простати з кровотоку. Для доведення ефективності цих препаратів при трансректальному введенні необхідні подальші дослідження. Переваги трансректального шляху введення препаратів при патології простати за рахунок прямого «попадання» лікувального препарату в простатичну залозу з прямої кишки не описано.

9. Nishihata T., Rytting J.H., Higuchi T. et al. Enhancement of rectal absorption of water-soluble antibiotics in dogs // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1984. – V. 21. – P. 239–248.
10. Davis S.S., Burnham W.R., Wilson P., O'Brien J. Use of adjuvants for enhancement of rectal absorption of cefoxitin in humans // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1985. – V. 28. – P. 211–215.
11. Бертрам Г., Катцунг К. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. / Пер. с англ. – М.–СПб., 1998.
12. Фармакологія / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін. / За ред. І.С. Чекмана. – К., 2001.
13. Van Hoogdalem E.J., De Boer A.G., Breimer D.D. Pharmacokinetics of rectal drug administration. Part 1. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs // *Clinical Pharmacokinetics*. – 1991. – V. 21. – P. 11–26.
14. Витанпрост (суппозиториум). URL: <http://stada.ru/products/vitaprost-sup.html>.
15. Диклоберл. URL: <http://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/dicloberl/>.
16. *The Prostate New Concepts and Developments* / Edited by Fouad K Habib. – London–New York: A Martin Dunitz Book, 2004.
17. Charalabopoulou K., Karachaliosa G., Baltogiannis D. Penetration of Antimicrobial Agents into the Prostate // *Chemotherapy*. – 2003. – V. 49. – P. 269–279.
18. Nishikawa G., Ikawab K., Nakamura K. et al. Prostatic penetration of meropenem in humans, and dosage considerations for prostatitis based on a site-specific pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2013. – V. 41, Issue 3. – P. 267–271.

Реферат

МИФЫ И ПРАВДА ОТНОСИТЕЛЬНО ТРАНСРЕКТАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРОСТАТЫ

В.И. Зайцев

В статье приводятся результаты анализа литературы относительно особенностей использования препаратов для трансректального введения при урологических заболеваниях. Делается вывод, что только очень ограниченный перечень лекарств может всасываться через прямую кишку. Никаких данных о возможности прямого влияния на простату при трансректальном введении лекарств нет – все они действуют через общий кровоток. Гемопростатический барьер также ограничивает поступление части лекарств в ткань простаты. Поэтому использование некоторых препаратов, рекомендованных для трансректального введения (например животные экстракты), не имеет под собой никакого научного обоснования.

Ключевые слова: заболевания простаты, трансректальное введение, лечение.

Адреса для листування

В.І. Зайцев
E-mail: vzaytsev@meta.ua

Summary

MYTHS AND TRUE ABOUT TRANSRECTAL DRUG USAGE

V.I. Zaitsev

Author performed literature search about transrectal drug usage in urology. Only certain amount of drugs can be sucked through rectal mucosa. No evidence about direct influence on prostate from rectum was found. Hemoprostatic barrier also decreased possibility of drugs to perfuse into prostate. So some of drugs (like animal extracts) can't be recommending for transrectal usage.

Keywords: prostatic deceases, transrectal usage, treatment.