

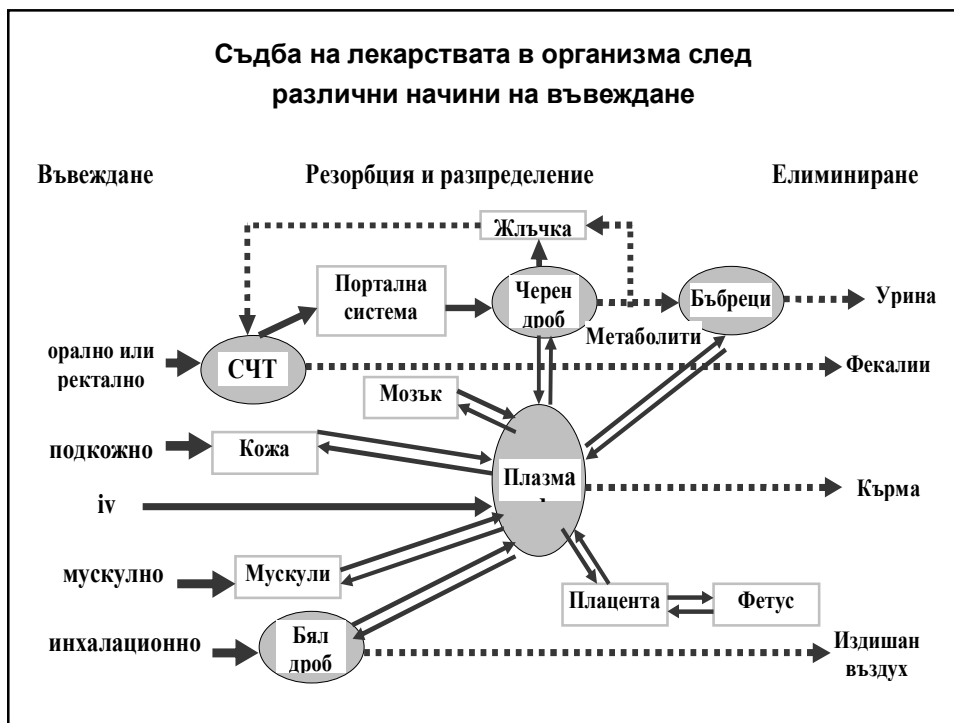
ФАРМАКОКИНЕТИКА

ЗИМЕН СЕМЕСТЪР 2009/2010

Пета лекция РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ЛЕКАРСТВАТА

1

Съдба на лекарствата в организма след различни начини на въвеждане



Разпределение – основен фармакокинетичен процес

- Пренасяне на лекарствените молекули с кръвта до различни тъкани и органи в организма, вкл. до мястото на действие.
- Обратим процес на преразпределение на лекарството между кръвта и различните тъкани и органи в организма.

Интраваскуларно въвеждане ⇒ разпределение
елиминиране

Екстраваскуларно въвеждане ⇒ резорбция ⇒ $f = f_a f_{rp}$
разпределение
елиминиране

Пълна представа за разпределението на лекарствата ⇒ познаване
концентрациите на лекарството във всяка точка на организма.

При хора - почти невъзможно.

При лабораторни животни - изпълнимо при използване на изотопи.

Основен източник на информация за разпределението на
лекарствата ⇒ изменението на концентрацията на лекарството (и
метаболитите) в кръвта или в плазмата с времето

Фармакокинетично моделиране ⇒ предвиждане на концентрационния₃
профил на лекарството (и метаболитите) в тъканните компартименти

Скоростта и степента на разпределение на лекарствата в
организма се обуславя от скоростите на:

- ПАСИВНА ДИФУЗИЯ на лекарствените молекули през
капилярните мембрани в тъканните клетки
- ПЕРФУЗИЯ на съответните органи и тъкани.

ОСНОВНИ ФАКТОРИ, ОПРЕДЕЛЯЩИ СКОРОСТТА И СТЕПЕНТА НА РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ

- ФИЗИКОХИМИЧНИ СВОЙСТВА НА ЛЕКАРСТВЕНОТО
ВЕЩЕСТВО, ОПРЕДЕЛЯЩИ СПОСОБНОСТТА МУ ДА
ПРЕМИНАВА ПРЕЗ БИОЛОГИЧНИ МЕМБРАНИ ЧРЕЗ ПАСИВНА
ДИФУЗИЯ
- ПЕРФУЗИЯ НА ОРГАНИТЕ И ТЪКАНИТЕ
- СВЪРЗВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО ВЕЩЕСТВО С ПЛАЗМЕНИ И
ТЪКАННИ ПРОТЕИНИ

**Физикохимични свойства на лекарственото вещество
обуславящи скоростта на пасивна дифузия**

Скорост на дифузия
(Закон на Фик)

$$v = -DPA \frac{dC}{dx}$$

$D=f(M)$ – дифузионен
коэффициент
 $M < 500 \text{ g/mol}$

P – константа на
разпределение
(мярка за липофилност)

$$-2 < \log P < 5$$

$K_a \Rightarrow$ Степен на йонизация
(Уравнения на
Хендерсон-Хаселбах)

$$\frac{[HA]}{[A^-]} = 10^{pK_a - pH} \quad \frac{[B]}{[BH^+]} = 10^{pH - pK_a}$$

Предпоставки за преминаване през
биологични мембрани чрез
пасивна дифузия:

- Малка молекулна маса
- Балансиран хидрофилно-
липофилен характер
- Ниска степен на йонизация

5

Перфузионни характеристики на някои тъкани и органи

Орган	% от телесния обем	Кръвен ток Q, mL/min	Скорост на перфузия Q/V_T (mL/min)/mL тъкан
Тиреоидна жлеза	0.03	50	24
Бял дроб	1.6	5000	10
Бъбреци	0.5	1100	4
Надбъбр. жлези	0.03	25	1.2
Черен дроб	2.3	1350	0.8
Сърце	0.4	200	0.6
Мозък	2	700	0.5
Телесни мазнини	20	200	0.03
Мускули	43	750	0.025
Кожа	11	300	0.04
Кости	16	250	0.02
Цял организъм	100	5000	0.071

**Колкото по-добре кръвоснабден е даден орган, по-бързо се
осъществява разпределението в него.**

6

В резюме:

Скоростта на преминаване на лекарството от кръвта в тъканите зависи от два основни процеса:

- перфузия на съответния орган
- дифузия на лекарството в него

Единият от двата процеса е скоростопределящ

- Липидоразтворими, нейонизирани молекули с малка молекулна маса преминават лесно през биологични мембрани чрез пасивна дифузия. Лимитиращ фактор за тяхното разпределение е скоростта на перфузия на съответната тъкан. Разпределението на повечето липидоразтворими лекарства е перфузионно лимитирано.
- Обратно, скоростопределящ фактор за разпределението на полярни вещества е скоростта на дифузия през липидните мембрани. Тяхното разпределение е пермеабилитетно (дифузионно) лимитирано.

7

Пример за влиянието на физикохимичните свойства на лекарствата и скоростта на перфузия върху разпределението

Тиопентал – анестетик

- прониква в мозъка с по-висока скорост, отколкото в мускулите
- концентрацията му в мозъка е много по-висока от тази в мускулите.

Слаба киселина ($pK_a = 7.6$). В плазмата преобладава нейонизираната фракция. Значителна липидоразтворимост ($\log P = 0.52$).

⇒ *дифузия с висока степен и скорост* както в мозъка, така и в мускулите.

⇒ *Перфузионно лимитирано разпределение*

⇒ Скоростта на перфузия на мозъка е с 1-2 порядъка по-висока, поради което навлизането в мозъка е по-бърз процес.

Пеницилин – антибиотик

- прониква в мускулите с по-висока скорост, отколкото в мозъка
- концентрацията му в мускулите е по-висока, в сравнение с мозъчната.

Полярно вещество, йонизирано при рН-стойността на плазмата.

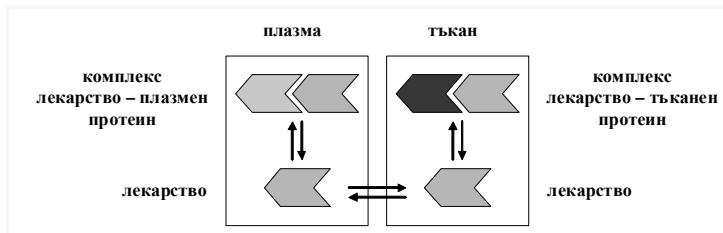
⇒ *дифузия с ниска степен и скорост* през клетъчните мембрани

⇒ По-висока скорост и степен на дифузия в мускулите поради порьозната структура на мускулните капилляри, които позволяват проникване на молекули с $M < 400$.

⇒ *Не може да преодолее плътната КМБ и да навлезе в мозъка.*

8

Свързване на лекарственото вещество с плазмени и тъканни протеини



Само свободната част от лекарствените молекули може да преминава чрез пасивна дифузия от кръвта в тъканите. Лекарства, които се свързват във висока степен с плазмени протеини, се намират основно в плазмата и имат малък обем на разпределение.

Плазменото протеинно свързване повлиява скоростта на разпределение в различна степен, зависеща от физикохимичните свойства на лекарството.

Разпределението на липофилни вещества се осъществява толкова по-бързо, колкото по-висока е степента на протеинно свързване.

Разпределението на полярни вещества не се влияе от степента на протеинно свързване (разпределението е пермеабилитетно лимитирано).⁹

При лекарства, които се свързват към тъканните протеини с по-голям афинитет, в сравнение с плазмените протеини, равновесието е изтеглено към тъканно свързване

Специфичен афинитет на някои тъкани

- *Тропизъм на мястото на действие* (предпочитано свързване).

Напр. нестероидните противовъзпалителни лекарствени средства (индометацин, фенилбутазон и др.) се свързват с голям афинитет в областта на възпалителния процес.

- *Свързване в органите на елиминиране*. Повечето лекарства се свързват във висока степен в черния дроб и в бъбреците поради голямата метаболитна активност на черния дроб и екскреторните функции на бъбреците, включващи процесите на реабсорбция и секреция.

- *Химични реакции между лекарството и ендогенни вещества*.

Тетрациклиновите антибиотици се свързват в костите като резултат от хелатообразуване с калциевите йони (жълто оцветяване на зъбите при децата, при които денталната тъкан е в процес на калцифициране). Маснатата тъкан може да свърже във висока степен липофилни вещества. Меланините в очите и в кожата могат да свържат фенотиазини, хлороквин и др. Налидиксовата киселина се кумулира в епифизиалния хрущял, повлиявайки сериозно растежа на младите организми.

10

ОБЕМ НА РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ

⇒ няма определен анатомичен смисъл ($V_d = 3 - 40\ 000\text{L}/70\ \text{kg}$)
 коефициент на пропорционалност между количеството
 лекарствено вещество в организма и плазмената концентрация.

Привиден обем на разпределение – обем, който би заемало лекарството, ако навсякъде имаше концентрацията, измерена в кръвта.

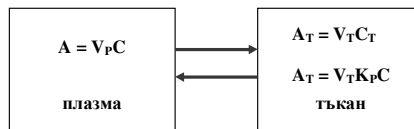
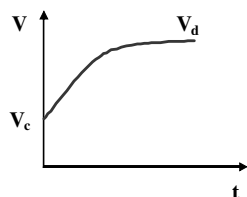
$$V_d = \frac{A}{C}$$

Малък обем на разпределение ⇒ висока концентрация в кръвта
 ⇒ лекарството е локализирано главно в плазмата.

Голям обем на разпределение ⇒ ниска концентрация в кръвта
 ⇒ лекарството е локализирано главно в тъканите.

11

Привиден обем на разпределение при достигане на равновесно разпределение между кръвта и тъканите



Количество на лекарството в организма при достигане на равновесие = количество в плазмата + количество в тъканите

Промяна на обема на разпределение при iv прилагане на лекарство (двуквартиментен модел)

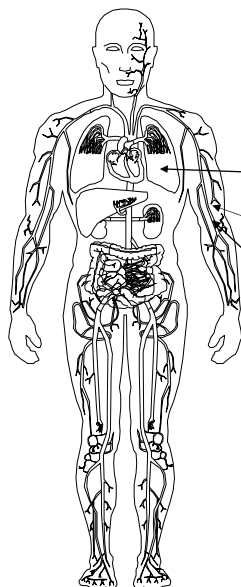
$$V_d C = V_p C + V_T C_T = V_p C + V_T K_p C$$

$$K_p = \frac{C_T}{C} \quad V_d = V_p + V_T K_p$$

Големи стойности на $K_p \Rightarrow$ голям привиден обем на разпределение (надвишаващ телесния)
 Напр. мастна тъкан $V \approx 20\%$ от телесния обем
 Ако $K_p > 5 \quad V_T K_p >$ телесния обем

12

Реални физиологични обеми



Общ обем на телесни течности (42 L)

Вътреклетъчни (28 L)

Извънклетъчни (14 L)

Плазма (3 L) Междуклетъчни (11 L)

+

Кръвни клетки (4 L)

=

Кръв (7 L)

13

Връзка между привидния обем на разпределение, степента на протеинно свързване и реални физиологични обеми

f_u – част от лекарството, несвързана с плазмени протеини

$f_{u,T}$ – част от лекарството, несвързана с тъканни протеини

$$\frac{C_u}{C} = f_u \Rightarrow C_u = f_u C$$

$$\frac{C_{u,T}}{C_T} = f_{u,T} \Rightarrow C_{u,T} = f_{u,T} C_T$$

При равновесно разпределение $C_u = C_{u,T} = f_u C = f_{u,T} C_T$ $C_T = C \frac{f_u}{f_{u,T}}$

$$V_d C = V_P C + V_T C_T$$

$$V_d C = V_P C + V_T C \frac{f_u}{f_{u,T}}$$

$$V_d = V_P + V_T \frac{f_u}{f_{u,T}}$$

• Лекарства, които не се свързват нито с плазмени, нито с тъканни протеини ($f_u = f_{u,T} = 1$)
 $\Rightarrow V_d = V_P + V_T$. Привидният обем на разпределение съвпада с обема на телесните течности.

• Лекарства, които се свързват във висока степен с плазмените протеини ($f_u \approx 0$)
 $\Rightarrow V_d = V_P = 3$ L. Привидният обем съвпада с обема на плазмата.

• Голяма стойност на V_d е указание за това, че лекарството се свързва екстензивно в тъканите ($f_{u,T} \rightarrow 0, f_u/f_{u,T} \rightarrow \infty$).

V_d надвишава значително телесния обем.

14

$$V_d = V_p + V_T \frac{f_u}{f_{u,T}}$$

Cefazolin – полярен β -лактам антибиотик, локализиран в извънклетъчното пространство. Висока степен на свързване с протеини в плазма ($f_u = 0.21$) и междуклетъчни течности ($f_{u,T} = 0.35$)

$$V_d = 3 + 11 \frac{0.21}{0.35} = 9.6L$$

Лекарство се свързва 50% към плазмени протеини и 98% към тъканни компоненти.

$$V_d = 3 + 39 \frac{0.5}{0.02} = 978L$$

15

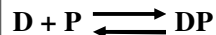
ПРОТЕИННО СВЪРЗВАНЕ

Обратим процес на взаимодействие между малки молекули (лиганди) и протеини (плазмени или тъканни).

Характерно за екзогенни и ендогенни вещества.

- лекарствена молекула – рецептор \Rightarrow фармакологичен ефект
- лекарствена молекула – ензим \Rightarrow биотрансформация
- лекарствена молекула – плазмени протеини

Основни функции на свързването с плазмени протеини



- Транспортна

Плазменото протеинно свързване улеснява *транспорта* на ендогенни и екзогенни вещества (вкл. лекарства) чрез кръвта, тяхното депониране и освобождаването им в подходящ за нуждите на организма вид и момент.

- Буферна

Всяка промяна в концентрацията на свободен лиганд измества равновесието в посока, съответстваща на принципите на подвижното равновесие.

16

Биологични последици от свързването на лекарството с плазмени протеини

• Фармакологични

Комплексът лекарство-протеин има M 200-300 пъти по-голяма от тази на лекарството и значително по-малка липофилност (по-малък пермеабилитет)

Само *свободната форма* може да премине чрез пасивна дифузия в тъканите – само тя е *фармакологично активна*.

Свързаната фракция може да се разглежда като форма на транспорт или резервоар на лекарството в плазмата, комплексът не може да преминава чрез дифузия в тъканите и е фармакологично неактивен (временно).

• Фармакокинетични

Плазменото протеинно свързване повлиява кинетиката на разпределение и елиминиране на лекарствата. Комплексът не се метаболизира и екскретира. Промени в степента на протеинно свързване водят до промени в някои фармакокинетични параметри.

- *Обем на разпределение* - значително се променя за лекарства, свързващи се във висока степен с плазмени протеини (малък V_d). Намалването на степента на протеинно свързване води до увеличаване на V_d .

17

- Кларънс

CL_H - за лекарства с голям коефициент на екстракция не зависи от степента на протеинно свързване; за лекарства с малък коефициент на екстракция силно зависи от свободната фракция на лекарството

CL_R – гломерулната филтрация се увеличава с увеличаване на свободната фракция лекарство

- *Биологичен полуживот* – променя се в зависимост от промени в V_d и CL

• Терапевтични

Промени в степента на протеинно свързване могат да доведат до промени в терапевтичната ефективност на лекарството.

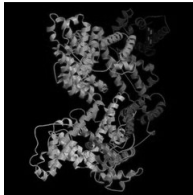
Особено значими за лекарства:

- Екстензивно свързващи се с плазмени протеини (над 90%)
- Малък обем на разпределение
- Малка терапевтична ширина.

• Конкурентни взаимодействия на ниво протеинно свързване

При едновременно прилагане на лекарства, които се свързват във висока степен с плазмени протеини, може да възникне конкуренция, изместване и повишаване на плазмените нива на някои от лекарствата (увеличаване на неговата активност). Възможно е изместване и на ендогенни вещества от комплекси с протеини \Rightarrow токсични последици.

18



По-важни плазмени протеини, отговорни за свързването

- **АЛБУМИН**

- висока концентрация в плазмата (4 g/L)
- голям афинитет за свързване с разнообразни вещества
- сравнително малка специфичност на свързващите места

Човешки серумен албумин - M 69 000 g/mol.

Полипептидна верига, изградена от около 610 аминокиселинни остатъци, голяма част от които йонизирани при физиологичната pH-стойност.

Голям брой потенциални места за свързване на йонизирани лиганди.

При pH 7.4 молекулата на албумина е заредена отрицателно (изоелектрична точка при pH 4.9).

Голям капацитет за свързване на лекарства - слаби бази (катионни)

Малък капацитет за свързване на лекарства - слаби к-ни (анионни).

Обратно: Киселинни лекарства (и неутрални) се свързват с по-голям афинитет от базични.

Голям афинитет на свързване за варфарин, за нестероидни противовъзпалителни следства (фенилбутазон, индометацин, диклофенак, ибупрофен) и др.

19

- **α_1 -КИСЕЛ ГЛИКОПРОТЕИН**

M 41 000 g/mol; концентрация 40-100 mg/100mL

Повишава се при физиологичен стрес и при патологични състояния – възпаление, инфекция, инфаркт на миокарда, ревматоиден артрит. Голям афинитет за свързване на лекарства-слаби бази (почти всички β -блокери, дипиридамол, имипрамин, метадон, хинидин, локални анестетици и др.)

- **ЛИПОПРОТЕИНИ**

M 2 500 000 g/mol, по-малка плътност (по-голямо съдържание на липиди). Основна роля за липидния обмен, (участват в транспорта на холестерол и мастни киселини). Известен е и комплекс липопротеин-билирубин.

Значителен афинитет към базични лекарства (имипрамин, хинидин, хлорпромазин, пропранолол, тетрациклин).

- **ГЛОБУЛИНИ**

α -, β - и γ -глобулини. Много ниска концентрация.

Преднизолон, D-тубокурарин, панкурониум, метадон

20

Количествени характеристики на протеинното свързване

- Степен на протеинно свързване = $(C_b/C_{tot}) \times 100$, %.
- Висока степен на протеинно свързване - над 90%.

- Свободна, несвързана с плазмени протеини фракция $f_u = \frac{C_u}{C}$

- Брой на свързващите места (N) – характеризира капацитета на свързване (Колко?).

- Афинитетна (асоциационна) константа (K_a) – характеризира афинитета на протеина (съответно на свързващите места) към лиганда (Колко здраво?)

Голям афинитет на свързване: $K_a \sim 10^5 - 10^7 \text{ M}^{-1}$

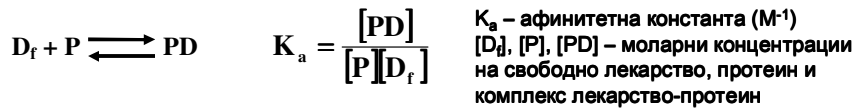
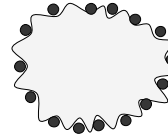
- Клас свързващи места – Група свързващи места с еднакъв афинитет

21

Метод на Scatchard

Допускане:

Върху повърхността на протеиновата молекула има N на брой предварително обособени и независими места с еднакъв афинитет за свързване на лекарството.



Лигандно число: брой молекули лиганд, свързани към 1 свързващо място за 1 мол протеин

Физичен смисъл: Вероятност 1 молекула лиганд да се свърже към 1 свързващо място

$$v = \frac{[D_b]}{[P_{tot}]} \equiv \frac{[PD]}{[P_{tot}]} = \frac{[PD]}{[P] + [PD]}$$

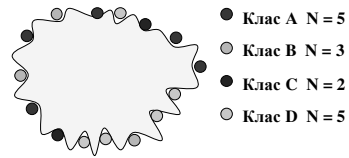
$$[P] = \frac{[PD]}{K_a [D_f]} \quad v = \frac{[PD]}{[PD]/K_a [D_f] + [PD]} = \frac{[PD]}{[PD](1/K_a [D_f] + 1)} = \frac{K_a [D_f]}{1 + K_a [D_f]}$$

22

За N еквивалентни свързващи места
 Средно лигандно число : среден брой молекул
 лиганд, свързани с 1 мол протеин
 Физичен смисъл: Вероятност всички
 свързващи места на протеина да са
 свързани с лиганд

$$\bar{v} = \sum_{i=1}^N v_i = \frac{NK_a [D_f]}{1 + K_a [D_f]}$$

При повече от един клас места на свързване



$$\bar{v} = \frac{N_1 K_{a,1} [D_f]}{1 + K_{a,1} [D_f]} + \frac{N_2 K_{a,2} [D_f]}{1 + K_{a,2} [D_f]} + \dots + \frac{N_m K_{a,m} [D_f]}{1 + K_{a,m} [D_f]} = \sum_{i=1}^m \frac{N_i K_{a,i} [D_f]}{1 + K_{a,i} [D_f]}$$

23

Определяне на N и K_a

Един клас места

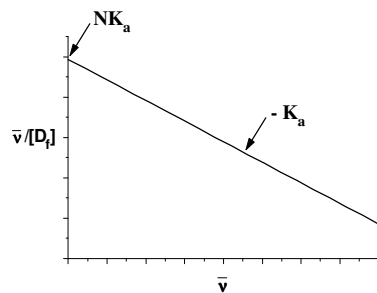
$$\bar{v} = \sum_{i=1}^N v_i = \frac{NK_a [D_f]}{1 + K_a [D_f]}$$

Линейна
трансформация

$$\bar{v} + \bar{v}K_a [D_f] = NK_a [D_f]$$

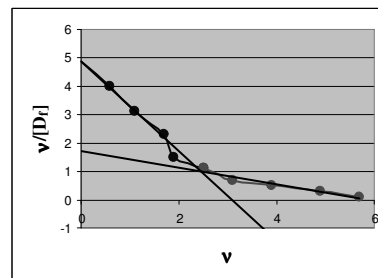
$$\frac{\bar{v}}{[D_f]} + \bar{v}K_a = NK_a$$

$$\frac{\bar{v}}{[D_f]} = NK_a - \bar{v}K_a$$



$$\bar{v} = \frac{[D_b]}{[P_{tot}]} = \frac{[D_{tot}] - [D_f]}{[P_{tot}]}$$

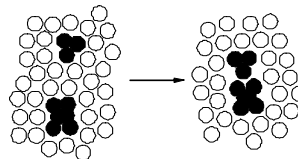
Два класа места



Междумолекулни взаимодействия, участващи в процеса ПС

⇒ *Хидрофобни взаимодействия*

Резултат от тенденцията хидрофобни молекули или хидрофобни части от молекули да избягват водата, тъй като са несъвместими с нейната подредена структура. Свързани с нарушаване на порядъка, т. е. с увеличаване на ентропията на системата ($\Delta S^0 > 0$).



⇒ *Електростатични взаимодействия*

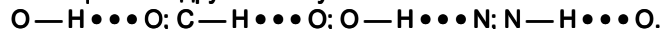
Повечето лекарства са слаби киселини или бази, йонизирани в различна степен при рН 7.4. Те могат да участват в електростатични взаимодействия с йонизираните аминокиселинни остатъци в протеиновата молекула.

⇒ *Ван дер Ваалсови взаимодействия*

- ⇒ ориентационни - дипол-дипол
- ⇒ индукционни - дипол-индуциран дипол
- ⇒ дисперсионни - неполярни молекули

⇒ *Водородни връзки*

между водороден атом и силно електроотрицателен атом от същата или друга молекула.



25

Термодинамика на протеинното свързване

Спонтанен процес: $\Delta G = 0$

$$K_a \sim 10^5 - 10^7 \text{ M}^{-1}$$

$$\Delta G^0 = -RT \ln K_a$$

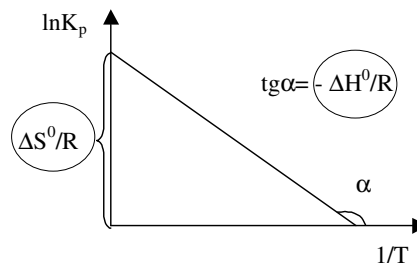
$$\Delta G^0 = -8.314 \times 310 \times \ln 10^6 = -35,607 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0$$

Благоприятства се от $\Delta H < 0$
и $\Delta S > 0$

Уравнение на Вант Хоф

$$\ln K_a = \frac{\Delta S^0}{R} - \frac{\Delta H^0}{R} \frac{1}{T}$$



Тип взаимодействие	Знак на:		Движеща сила
	ΔH^0	ΔS^0	
хидрофобно	+	+	$\Delta S^0 > 0$
електростатично	≈ 0	+	$\Delta S^0 > 0$
донорно-акцепторно (водородни връзки)	-	-	$\Delta H^0 < 0$

Основни характеристики на протеинното свързване

Лекарства – слаби киселини

- Основен свързващ плазмен протеин – албумин
- Обратимо свързване
- Голям афинитет
- Малък капацитет (малък брой места на свързване)
- Възможно насищане на свързващите места (нелинейно протеинно свързване)
- Възможни взаимодействия

Лекарства – слаби бази

- Свързващи плазмен протеини отчасти албумин, но първично: липопротеини, α_1 -кисел гликопротеин, γ -глобулин

По отношение на албумина:

- Обратимо свързване
- Малък афинитет
- Голям брой свързващи места
- Не е характерно насищане
- Рядко наблюдавани взаимодействия

27

Фактори, повлияващи протеинното свързване

Възраст

• Новородени

По-малък афинитет на плазмените протеини към лекарствата; високи концентрации на билирубин и мастни киселини.

По-ниска степен на протеинно свързване за повечето лекарства в сравнение с възрастни. Изместване на билирубин от някои екстензивно свързващи се лекарства - токсични последици.

• Възрастни

Понижена концентрация на албумин - би трябвало да се очаква намалена степен на протеинно свързване. Ефектът е вариабелен и непредсказуем. Степента на протеинно свързване е увеличена за бензилпеницилин, непроменена за диазепам и намалена за редица нестероидни противовъзпалителни лекарства (фенилбутазон, индометацин и др.). Съпътстващи заболявания.

Патологични състояния

- Заболявания, променящи нивото на албумин

Чернодробна недостатъчност – намалена синтеза на албумин и дифузия в междуклетъчните течности

Бъбречна недостатъчност – елиминиране на албумин с урината, промени в структурата на протеина и заемане на свързващите места от ендогенни вещества (карбамид, пикочна киселина, креатинин, хипурова киселина)

- Заболявания, променящи нивото на α_1 -кисел гликопротеин ревматоиден артрит и болест на Crohn - \uparrow ПС на пропранолол и хлорпромазин инфаркт на миокарда - \uparrow ПС на лидокаин пост-оперативни състояния и хронична респираторна недостатъчност - \uparrow ПС на хинидин
 - Хипертироидизъм – увеличаване нивата на липопротеини
 - Хронични инфекции, чернодробна недостатъчност – увеличаване нивата на γ^{28} глобулини.

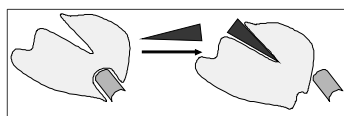
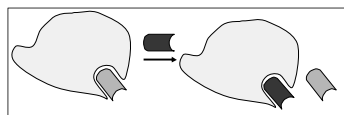
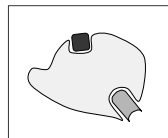
Конкурентни взаимодействия на ниво протеинно свързване

⇒ Независимо свързване – две вещества се свързват на различни места в протеиновата молекула. Свързването на едното не влияе върху свързването на другото.

⇒ Конкурентно свързване

директно конкуриране – две вещества се свързват към едно и също място върху молекулата на протеина. Обикновено мястото се заема от това вещество, към което протеинът проявява по-висок афинитет.

индиректно конкуриране – две вещества се свързват към различни места върху молекулата на протеина. Свързването на едното предизвиква алостерични промени в свързващото място на другото и води до неговото изместване.



Алостерични взаимодействия между свързващите места могат да променят техния афинитет на свързване, в резултат на което може да се наблюдава:

⇒ Кооперативно свързване – свързването на едно вещество индуцира по-голям афинитет на мястото за свързване на друго вещество.

⇒ Антикооперативно свързване – свързването на едно вещество намалява афинитета за свързване на друго вещество.

29

Някои примери за взаимодействия на ниво протеинно свързване

С ендогенни вещества

• **Свободни мастни киселини** – плазмените нива се променят при някои патологични състояния или след прилагане на хепарин. Намаляване на степента на протеинно свързване на някои лекарства, главно слаби киселини.

• **Билирубин** – конкуренция с голям брой лекарства за едни и същи свързващи места, особено опасно при новородени (нефротоксичност след прилагане на хлорамфеникол и сулфонамиди).

• **Метаболити** – могат да изместят родителските лекарства. Напр. дизопирамид се конкурира със своя монодеалкилиран метаболит за едни и същи свързващи места.

С лекарства

Изместващо вещество	Изместено вещество	Клинични последици
клофибрат, етакринова к-на, налидиксова к-на, фенилбутазон, оксифенбутазон	варфарин	
клофибрат, фенилбутазон, оксифенбутазон	кумарин	Хипотромбинемия
фенилбутазон, сулфafenазол, салицилати	толбутамид	Хипогликемия
фенилбутазон, сулфafenазол, салицилати	билирубин	Хипербилрубинемия, керниктер
сулфонамиди	метотрексат	
фенитоин	трициклични антидехресанти	

НАКРАТКО:

- Протеинно свързване на лекарство означава образуване на обратим комплекс лекарство-протеин и съществуване на лекарството в две форми: свободна и свързана.
 - Свободната форма е фармакологично активна и може да преминава чрез дифузия в тъканите. Свързаната форма действа като резервоар, в който лекарството временно е неактивно.
 - Основните функции на протеинното свързване са:
 - Транспортна
 - Буферна
 - Основните последици на протеинното свързване са:
 - фармакологични
 - фармакокинетични
 - терапевтични
 - Основните плазмени протеини, участващи в процеса, са:
 - албумин (за слаби киселини)
 - α_1 – кисел гликопротеин (за слаби бази)
 - Протеинното свързване на лекарствата се дефинира чрез:
 - процент свързване
 - свободна фракция f_u
 - брой свързващи места N
 - афинитетна константа K_a
 - Основните фактори, повлияващи протеинното свързване са:
 - възраст
 - някои патологични състояния
 - взаимодействия с ендогенни в-ва и лекарства