

ФАРМАКОКИНЕТИКА

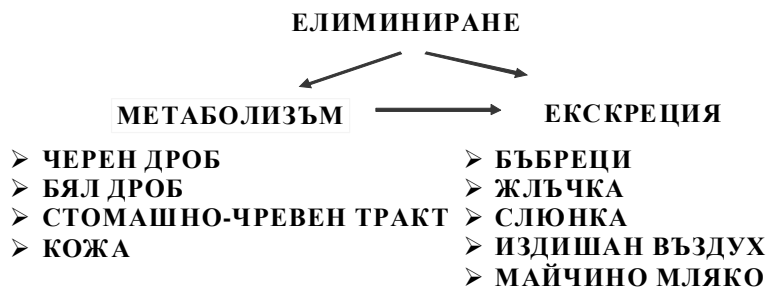
ЗИМЕН СЕМЕСТЪР 2009/2010

Шеста лекция

ЕЛИМИНИРАНЕ НА ЛЕКАРСТВАТА

1

ЕЛИМИНИРАНЕ - основен фармакокинетичен процес
НЕОБРАТИМО ОТСТРАНЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВАТА ОТ
ОРГАНИЗМА



2

КОЛИЧЕСТВЕНИ ПАРАМЕТРИ, ХАРАКТЕРИЗИРАЩИ ЕЛИМИНИРАНЕТО

- Скоростна константа на елиминиране K

$$v_{el} = -\frac{\Delta A}{\Delta t} = KA \quad v_{el} = -\frac{\Delta C}{\Delta t} = KC$$

$$K = k_e + k_m$$

- Биологичен полуживот $t_{1/2}$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K} \quad t_{1/2} = \frac{V_d \ln 2}{CL}$$

- Част от дозата, навлязла в ЦК и елиминирана чрез бъбреци, черен дроб и др.

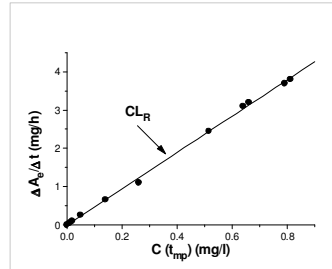
$$f_e = \frac{k_e}{K} = \frac{CL_R}{CL} \quad f_H = \frac{k_m}{K} = \frac{CL_H}{CL}$$

- Клирънс CL

$$v_{el} = CL \cdot C \quad CL = CL_R + CL_{NR}$$

$$v_{\text{бър. екскр.}} = CL_R C \quad v_{\text{черн. мет.}} = CL_H C$$

Линейно елиминиране: $CL = \text{const}$



Нелинейно елиминиране: $CL \uparrow \text{ с } \downarrow C$

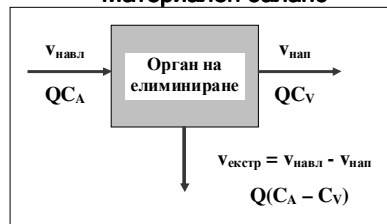
$$CL = \frac{v_{\max}}{K_m + C}$$

3

КЛИРЪНС ОТ ФИЗИОЛОГИЧНА ГЛЕДНА ТОЧКА

“Загуба” на лекарство при преминаване през даден орган на елиминиране

Материален баланс



$$CL = \frac{v_{\text{екстр}}}{C_A} = Q \frac{C_A - C_V}{C_A}$$

Коефициент на екстракция E

$$E = \frac{C_A - C_V}{C_A} \quad 0 < E < 1$$

$$CL = Q \cdot E \quad 0 < CL < Q$$

ЧЕРНОДРОБЕН КРЪВЕН ТОК	$Q_H = 1.5 \text{ L/min}$
КОЕФИЦИЕНТ НА ЕКСТРАКЦИЯ	$E_H = 0.6$
ЧЕРНОДРОБЕН КЛИРЪНС	$CL_H = 0.9 \text{ L/min}$

Всяка минута 0.9 L от преминаващата през черния дроб кръв се изчиства напълно от намиращото се в нея лекарство

Клирънс – обем плазма (кръв), който напълно се изчиства от лекарството за единица време (обем/време \Rightarrow mL/min, L/min)

4

Физиологичният подход дава възможност за оценка на влиянието върху елиминирането на лекарствата на промени в:

- кръвоснабдяването на даден орган на елиминирани
- свързването с плазмени протеини и кръвни клетки
- ензимната и секреторната активност.

	Коефициент на екстракция E		
	Малък E < 0.3	Среден 0.3 < E < 0.7	Голям E > 0.7
чернодробна	дiazepam, индометацин, карбамазепин, прокаинамид, теофилин, фенитоин	аспирин, кодеин, нифедипин, нортриптилин, хинидин	алпренолол, дезипрамин, лидокаин, пропранолол
бъбречна	амоксцилин, атенолол, дигоксин, гентамицин, тетрациклин, фуросемид, цефазолин	Амилорид Циметидин Цефалотин	(много) глюкурониди (някои) пеницилини (много) сульфати хипурати

5

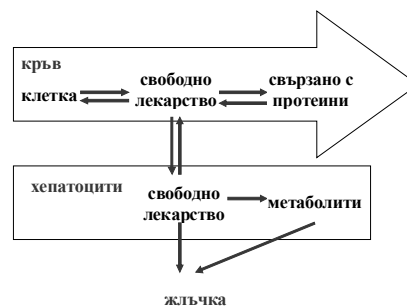
ЧЕРНОДРОБНО ЕЛИМИНИРАНЕ

$$CL_H = Q_H \cdot E_H$$

Q_H - чернодробен кръвен ток (1.5-1.8 L/min)
 E_H - коефициент на чернодробна екстракция

При преминаването си през черния дроб лекарството участва в различни процеси:

- освобождаване от комплекса с плазмени протеини
- преминаване в хепатоцитите
- метаболизъм



Основни фактори, влияещи върху чернодробното елиминирание

- ⇒ Чернодробен кръвен ток
- ⇒ Протеинно свързване
- ⇒ Ензимна активност

Всеки от тези фактори може да бъде лимитирац за елиминирането. Кой? Зависи от коефициента на екстракция E.

6

- Лекарства с голям коефициент на чернодробна екстракция
 $E_H \approx 1$

При преминаването си през черния дроб тези лекарства

- бързо се освобождават от комплексите с протеини
- преминават в хепатоцитите
- метаболизират се в значителна степен
- някои се транспортират в жлъчката

Чернодробният клирънс достига *максималната си стойност* - тази на чернодробния кръвен ток.

$$CL_H = Q_H \cdot E_H$$

$$E_H = 1 \longrightarrow CL_H = Q_H$$

Чернодробното елиминиране на тези лекарства не се влияе от промени в степента на протеинно свързване или ензимната активност – то е *лимитирано от перфузията* на черния дроб. Всяка промена в чернодробния кръвен ток има за резултат и промяна в чернодробния клирънс.

7

- Лекарства с малък коефициент на екстракция
 $E_H \approx 0$

При тях концентрацията на лекарството в артериалната и венозната кръв е почти еднаква. Чернодробният клирънс и скоростта на елиминиране са малки и не се влияят от промени в кръвния ток. Но промените в кръвния ток водят до противоположни промени в коефициента на чернодробна екстракция.

$$E_H \rightarrow 0$$

$$E_H = (C_A - C_V) / C_A \implies C_A - C_V \rightarrow 0 \implies C_A \approx C_V$$

$$v_{\text{експ}} = Q_H (C_A - C_V) \implies v_{\text{експ}} \rightarrow 0$$

$$CL_H = Q_H E_H \implies CL_H \rightarrow 0$$

$$\implies \begin{matrix} \uparrow Q_H \Rightarrow \downarrow E_H \\ \downarrow Q_H \Rightarrow \uparrow E_H \end{matrix}$$

8

- Лекарства с малък коефициент на екстракция $E_H \approx 0$

Чернодробното елиминиране е лимитирано или от свързването с плазмени протеини, или от чернодробния метаболизъм.

1. Чернодробно елиминиране, лимитирано от *протеинно свързване*

Само свободната фракция ($f_u = C_u/C$) може да премине в хепатоцитите и да се метаболизира и/или екскретира чрез жлъчката.

$$f_u = \frac{C_u}{C} \quad CL_H = CL_u \cdot f_u \quad CL_u - \text{клирънс, обусловен от концентрацията на свободното лекарство}$$

2. Чернодробно елиминиране, лимитирано от *метаболизъм*

Кинетика тип
Михаелис-Ментен

Метаболитен клирънс

$$CL_m = \frac{v}{C_u} = \frac{v_{max}}{K_M + C_u}$$

$$v = \frac{v_{max} \cdot C_u}{K_M + C_u}$$

Вътрешен (присъщ) клирънс CL_{int}
– максимална стойност на CL_m

$$K_M \gg C_u \Rightarrow CL_{int} = \frac{v_{max}}{K_M}$$

Отразява максималната способност на черния дроб да изчисти необратимо преминаващата през него кръв от лекарството, когато процесът не е перфузионно лимитиран.

9

Всяка промена в *степената на протеинно свързване* или *ензимната активност* ще оказва влияние върху чернодробното елиминиране на лекарства с малък коефициент на екстракция ($E_H \approx 0$).

Количествени зависимости

$$CL_H = \frac{Q_H \cdot f_u \cdot CL_{int}}{Q_H + f_u \cdot CL_{int}}$$

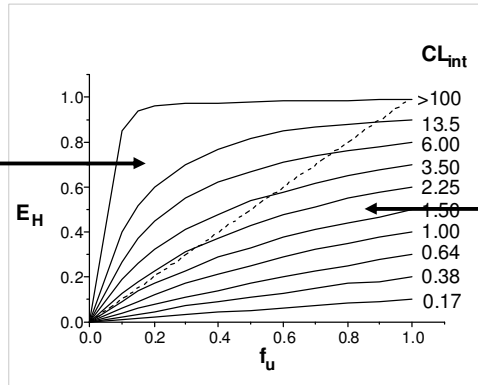
$$E_H = \frac{f_u \cdot CL_{int}}{Q_H + f_u \cdot CL_{int}}$$

Съотношение	CL_H	E_H	Извод
$f_u \cdot CL_{int} \gg Q_H$	$CL_H = Q_H$ $CL_H = \frac{Q_H \cdot f_u \cdot CL_{int}}{f_u \cdot CL_{int}}$	$E_H = 1$ $E_H = \frac{f_u \cdot CL_{int}}{f_u \cdot CL_{int}}$	CL_H е <i>перфузионно лимитиран</i> и не се влияе от промени в протеинното свързване и ензимната активност.
$f_u \cdot CL_{int} \ll Q_H$	$CL_H = f_u \cdot CL_{int}$ $CL_H = \frac{Q_H \cdot f_u \cdot CL_{int}}{Q_H}$	$E_H = f_u \cdot CL_{int} / Q_H$ $E_H = \frac{f_u \cdot CL_{int}}{Q_H}$	CL_H е независим от кръвния ток и <i>се променя пропорционално</i> със степента на протеинното свързване и ензимната активност. E_H зависи и от трите разглеждани фактора.
$f_u \cdot CL_{int} \approx Q_H$	$CL_H = f(Q_H, f_u, CL_{int})$	$E_H = f(Q_H, f_u, CL_{int})$	Както CL_H , така и E_H зависят от трите фактора съгласно зависимостите.

**Влияние на протеинното свързване и
ензимната активност върху E_H**

Чернодробно
елиминиране,
неограничено
от степента
на протеинно
свързване
 $CL_{int} > Q_H$

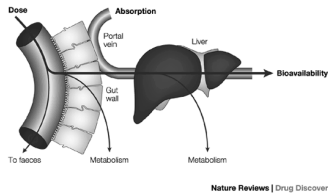
$Q_H \approx 1.5-1.8$
 L/min



Чернодробно
елиминиране,
лимитирано от
свободната
фракция
 $CL_{int} < Q_H$

Условна граница между двете групи: $E_H = f_u$

Колкото по-голям е CL_{int} , толкова по-голяма е областта от стойности на f_u , при които чернодробното елиминиране не е ограничено от протеинното свързване.



**Връзка между степента на чернодробна
екстракция E и бионаличността на лекарствата F**

$F = 1 \Rightarrow C_V = C_A; E_H = 0$

$F \leq 1 - E_H$

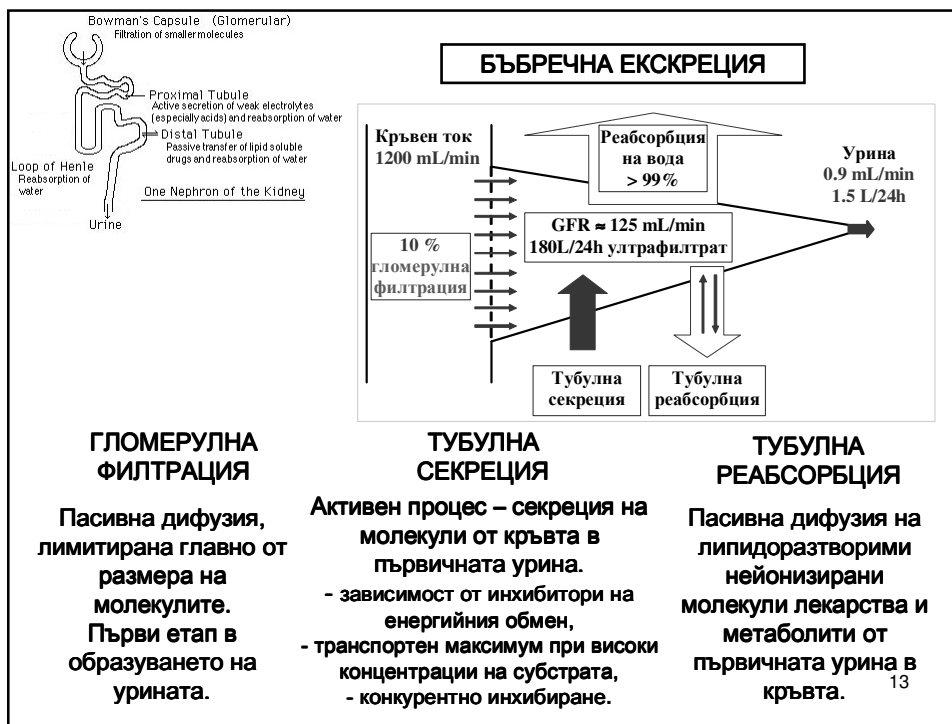
$F = 0 \Rightarrow C_V \ll C_A; E_H \rightarrow 1$

Частта от дозата, която е избягнала предсистемно елиминиране (first pass effect) е горна граница на бионаличността.

$$1 - E_H = 1 - \frac{f_u \cdot CL_{int}}{Q_H + f_u \cdot CL_{int}} = \frac{Q_H + f_u \cdot CL_{int} - f_u \cdot CL_{int}}{Q_H + f_u \cdot CL_{int}}$$

$$F \leq \frac{Q_H}{Q_H + f_u \cdot CL_{int}}$$

Лекарства с голям CL_H и E_H	$f_u \cdot CL_{int} \gg Q_H$	Малка бионаличност, зависи от промени в кръвния ток, протеинното свързване и ензимната активност $F \leq \frac{Q_H}{f_u \cdot CL_{int}}$
Лекарства с малък CL_H и E_H	$f_u \cdot CL_{int} \ll Q_H$	Голяма бионаличност, независима от промени в кръвния ток, протеинното свързване и ензимната активност $F \rightarrow 1$



БЪБРЕЧЕН КЛИРЪНС

$CL_R = Q_R \cdot E_R$

$v_e = v_{GF} + v_{TS} - v_{TR}$

v_e – скорост на бъбречна екскреция
 v_{GF} – скорост на гломерулна филтрация
 v_{TS} – скорост на тубулна секрeция
 v_{TR} – скорост на тубулна реабсорбция

1. Бъбречната екскреция се осъществява единствено чрез гломерулна филтрация

$v_e = CL_R \cdot C \equiv v_{GF} = GFR \cdot C_u$

GFR – скорост на гломерулна филтрация на кръвта (при концентрация на лекарство = 1) ⇒ физичен смисъл на скоростна константа

$CL_R = GFR \cdot \frac{C_u}{C} = GFR \cdot f_u$

При $f_u = 1$

$CL_R = GFR = 120 \text{ mL/min}$

$CL_R = E_R Q_R \Rightarrow E_R = CL_R / Q_R$

$E_R = 120 / 1200 = 0.1$

Коефициентът на бъбречна екстракция на лекарства, екскретиращи се само чрез гломерулна филтрация, е малка, с максимална стойност 0.1

2. Бъбречната екскреция се осъществява чрез трите механизма, като $v_{TS} = v_{TR} \Rightarrow$ Аналогично на 1.

3. Бъбречната екскреция е доминирана от тубулна секрeция
 $CL_R > GFR \cdot f_u$

4. Бъбречната екскреция е доминирана от тубулна реабсорбция
 $CL_R < GFR \cdot f_u$

5. В общия случай бъбречната екскреция включва и трите процеса

$$CL_R = GFR \cdot f_u + (v_{TS} - v_{TR}) \cdot \frac{1}{C}$$

- Ако бъбречният клирънс нараства с понижаване на плазмената концентрация, по-висока е скоростта на **тубулна секреция** ($v_{TS} > v_{TR}$).
- Ако бъбречният клирънс намалява с понижаване на плазмената концентрация, преобладава **тубулната реабсорбция** ($v_{TS} < v_{TR}$).
- Ако бъбречният клирънс се променя линейно при изменение на плазмената концентрация, транспортът е **пасивен**.
- Ако бъбречният клирънс не зависи от концентрацията, в екскрецията е включен и **активен транспортен механизъм**.

Скоростта на гломерулна филтрация може да се определи, като се използват екзогенни или ендогенни вещества, отговарящи на следните условия:

- да се филтрат напълно през гломерулните капиляри
- да не се свързват с плазмените протеини
- да не се метаболизират
- да не са обект на тубулна секреция и тубулна реабсорбция.

Подходящо за целта вещество е **ендогенният креатинин** с клирънс $CL_{CR} = 97 - 140$ (средно 120 mL/min). Креатининовият клирънс се използва за оценка на бъбречната функция и е основен параметър при корекции на режима на дозиране в случай на нарушена бъбречна функция.

15

ОСНОВНИ ФАКТОРИ, ОКАЗВАЩИ ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ БЪБРЕЧНАТА ЕКСКРЕЦИЯ

1. Лекарства, чиято бъбречна екскреция се осъществява главно чрез гломерулна филтрация

- **Протеинно свързване** \Rightarrow Клирънсът зависи от свободната фракция лекарство (f_u) и не се влияе от кръвоснабдяването. Например тетрациклиновите антибиотици

$$CL_R = GFR \cdot f_u$$

2. Лекарства, обект на тубулна секреция

Зависи от ефективността на секреторния процес

- За лекарства с малък афинитет към транспортната система \Rightarrow лимитиращ фактор: **Протеинно свързване**
Скоростта на екскреция, клирънсът и коефициентът на екстракция имат малка стойност, зависима от свободната фракция лекарство. Промени в кръвоснабдяването не са от значение за скоростта на екскреция.
- За лекарства с голям афинитет към транспортната система \Rightarrow лимитиращ фактор: **Кръвен ток (перфузионно лимитирана екскреция)**.
Коефициентът на екстракция може да достигне 1, а клирънсът - бъбречния кръвен ток. Пример: пеницилиновите антибиотици (90% тубулна секреция).
Промени в степента на протеинно свързване не са от значение.

3. Лекарства, обект на значителна тубулна реабсорбция (неполярни, нейонизирани молекули)

• **Дебит на урината** ⇒ Скоростта на бъбречна екскреция може да се увеличи чрез усилен диуреза (приемане на повече течности, осмотични диуретици - манитол и др.).

Детоксикация (само ако бъбречната екскреция е основен път за елиминиране, т. е. бъбречният клирънс представлява съществена част от тоталния).

Скорост на екскреция = **уринен дебит. C_{ur}**

$$\text{Скорост на екскреция} = CL_R C = CL_R \frac{C_u}{f_u}$$

$$\text{уринен дебит. } C_{ur} = CL_R \frac{C_u}{f_u}$$

$$CL_R = \text{уринен дебит} \cdot f_u \cdot \frac{C_u}{C}$$

17

• **pH-стойност на урината** ⇒ варира в граници 4.5 – 8

Промени в киселинността на урината:

- в рамките на деня (кисела в сутрешните, алкална - в следобедните часове)
- в зависимост от храната (кисела - при богата на протеини храна, алкална - при растителни храни)
- при патологични състояния (респираторна или метаболитна ацидоза или алкалоза)
- в резултат на приемане на някои лекарства (кисела - живачни диуретици, алкална - натриев бикарбонат, карбоанхидразни инхибитори като ацетазоламид).

Зависимост на частта нейонизирани молекули (%) от pH-стойността на урината (пресметнати по уравненията на Henderson-Hasselbach)

Вещество	p K _a	pH-стойност на урината		
		4.5	6.0	7.5
киселина $\frac{[HA]}{[A^-]} = 10^{pK_a - pH}$	2	0.3	0.01	0.0003
	5	76	9	0.3
	9	100	99.9	97
основа $\frac{[B]}{[BH^+]} = 10^{pH - pK_a}$	3	97	99.9	100
	6	3	50	97
	12	3.10 ⁻⁶	0.0001	0.003

Степента на йонизация на средно силна киселина се увеличава с повишаване на pH
Степента на йонизация на средно силна база намалява с повишаване на pH

18

Влияние на рН-стойността на урината върху екскрецията на лекарства с киселинен или основен характер

- Лекарства, полярни в нейонизираната си форма (гентамицин), не се реабсорбират независимо от степента на йонизация. Те се екскретират с голям, неповлияван от рН-стойността на урината клирънс.

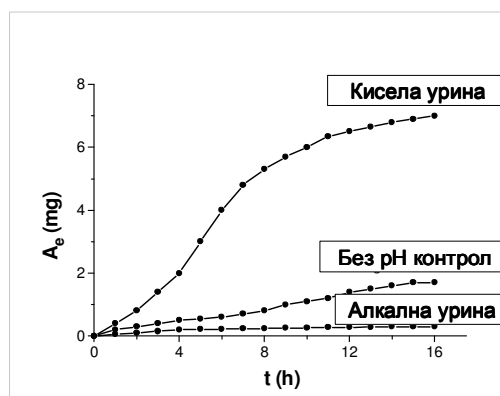
- Слаби бази с $pK_a < 6$ (пропоксифен) и слаби киселини с $pK_a > 8$ (фенитоин) са напълно нейонизирани при физиологичните рН-стойности на урината. Те се реабсорбират в значителна степен и се екскретират с малък, нечувствителен към рН-промени клирънс.

- Силни бази с $pK_a > 12$ (гванетидин) и силни киселини с $pK_a < 3$ (някои цефалоспорици) са напълно йонизирани в урината. Те не се реабсорбират и се екскретират с голям, независим от рН-стойността на урината клирънс.

- рН-стойността на урината е от критично значение за степента на йонизация на базични вещества с pK_a 6-12 и киселинни вещества с pK_a 3-8. Алкализирането на урината (напр. с NaHCO_3) увеличава степента на йонизация на киселините и тяхната екскреция. Подкисляването на урината (напр. с NH_4Cl) благоприятства екскрецията на базите.

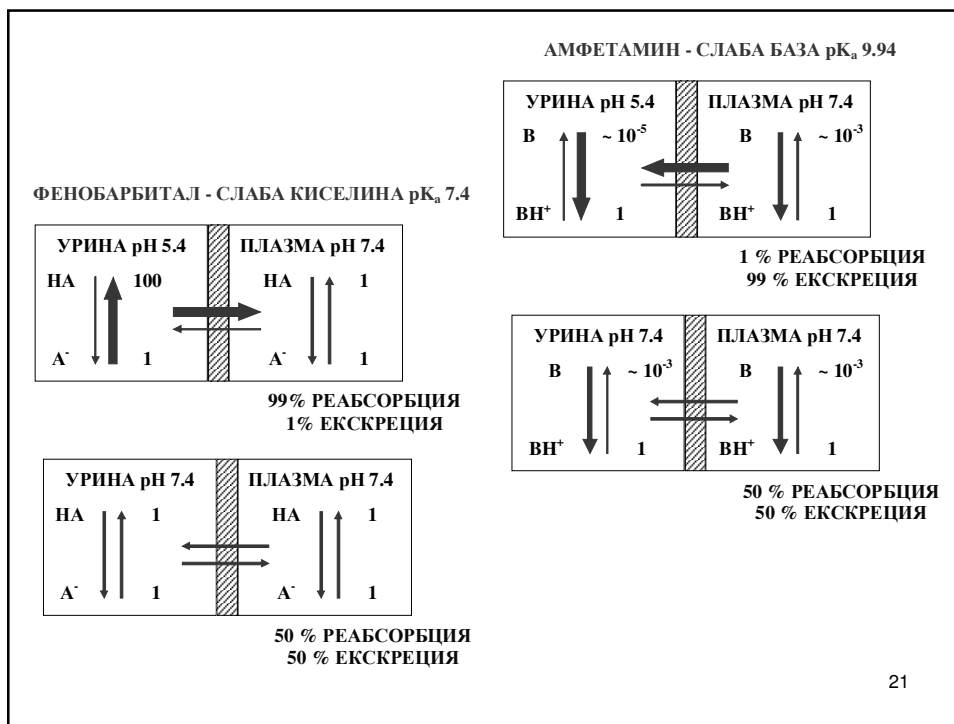
19

Ефект на рН-стойността на урината върху кумулативното екскретирано в урината количество метамфетамин - слаба база, pK_a 10, доза 11 mg



рН-контрол на урината е допълнителен фактор, контролиращ екскрецията на вещества с киселинен и основен характер, обект на значителна тубулна реабсорбция.

20



ЕКСКРЕЦИЯ С ЖЛЪЧКАТА

Висока концентрация на някои лекарства и метаболити в жлъчката - активна секреция. Три вида транспортни механизми:

- за органични киселини (карбонови киселини)
- за органични бази (четвъртични амониеви съединения)
- за неутрални съединения (гликозиди).

Особености

- необходимост от източник на енергия
- транспортен максимум
- конкуренция между химични структури, ползващи една и съща секреторна система.

За да бъде едно лекарство обект на жлъчна екскреция, то трябва да бъде

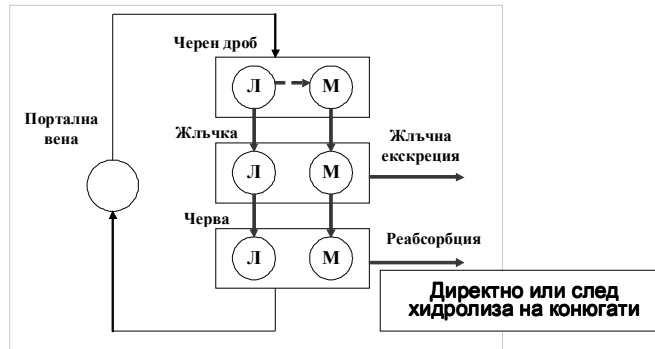
- *полярно*
- *с молекулна маса по-голяма от 250-300 g/mol*
- *да е добър субстрат* за някой от посочените секреторни механизми

Значителна жлъчна екскреция: 5-10% от дозата се екскретират чрез жлъчката.

Примери: дигоксин (30%), карбеноксолон (50-70%), практолол (25-40%). Значителна концентрация в жлъчката: пеницилини, тетрациклини, еритромицин, рифампицин, новобиоцин и др. ⇒ ефикасност при инфекции на жлъчните пътища.

рифампин - $t_{1/2}$ на лекарството е два пъти по-дълъг при пациенти с жлъчна обструкция (5.7 спрямо 2.6 часа за нормална функция).

ЕНТЕРОХЕПАТАЛЕН КРЪГОВРАТ



Лекарства и метаболити, които не се реабсорбират, се екскретират с фекалиите.

$$CL_{bil} = \frac{Q_{bil} \cdot C_{bil}}{C}$$

$$Q_{bil} = 0.5-0.8 \text{ mL/min}$$

$$C_{bil}/C \leq 100$$

23

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА НИВО БЪБРЕЧНА ЕКСКРЕЦИЯ

Бъбречната екскреция на едно лекарство може да се промени при едновременно прилагане с друго, което:

- уврежда бъбречната функция
- повлиява уринния дебит
- променя рН-стойността на урината (потиска или

благоприятства тубулната реабсорбция)

- повлиява (конкурентно или неконкурентно) тубулната секреция (активен транспортен механизъм)

- променя скоростта на гломерулна филтрация или бъбречния кръвен ток.

- променя степента на протеинно свързване

Диуретиците ускоряват бъбречната екскреция.

Антидиуретиците и лекарства, увреждащи бъбречната функция забавят бъбречната екскреция.

Напр. едновременно прилагане на нефротоксичните аминогликозидни антибиотици (гентамицин, канамицин, амикацин) с дигоксин или хинидин (лекарства, за които бъбречната екскреция е основен път на елиминиране) може да доведе до дигиталисова или хинидинова интоксикация.

24

Алкализиране на урината (с NaHCO_3 , диуретици - карбоанхидразни инхибитори, антиацидни средства, растителна храна и др.)
⇒ увеличаване на бъбречната екскреция на лекарства с киселинни свойства (салицилати, барбитурати, фенитоин, сурфонамиди, кумаринови антикоагуланти, пеницилини, цефалоспорици, стрептомицин и др.)
Причина: увеличаване на степента на йонизация и потискане на тубулната реабсорбция.
(прилагане на NaHCO_3 при сръхдозиране на барбитурати или салицилати.)
⇒ забавяне на екскрецията на лекарства с основен характер (алкалоиди, амфетамин, антихистаминови препарати, трициклически антидепресанти, морфинови заместители, еритромицин) ⇒ повишен риск от токсичност.

Подкисляването на урината (приемане на амониев хлорид, диуретици, аскорбинова киселина, богати на белтъчини храни)
⇒ увеличаване на екскрецията на лекарства с основни свойства
⇒ забавяне на екскрецията на лекарства с киселинен характер
Приемът на витамин С във високи дози може да промени рН-стойността на урината в такава степен, че да повлияе значително екскрецията на други лекарства.

25

Взаимодействия на ниво тубулна секреция

конкуренция на две лекарства за една и съща транспортна система
⇒ потискане на екскрецията на едното, удължаване и засилване на фармакологичния му ефект

Салицилати, фенилбутазон, сулфонамиди, тиазидни диуретици потискат бъбречната екскреция на пикочна киселина и предизвикват задържането и в кръвта.

пробенецид, ацетилсалицилова киселина, индометацин, фенилбутазон, сулфонамиди, дори тиазидни диуретици, фуросемид и етакринова киселина (въпреки засилената от тях диуреза)
⇒ забавяне на екскрецията и удължаване на действието на пеницилин

Хинин и хинидин се конкурират в транспорта си с дигоксин.

26