

Porazdelitev zdravil v organizmu - distribucija

Prof. dr. Lovro Stanovnik

Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno
toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v
Ljubljani

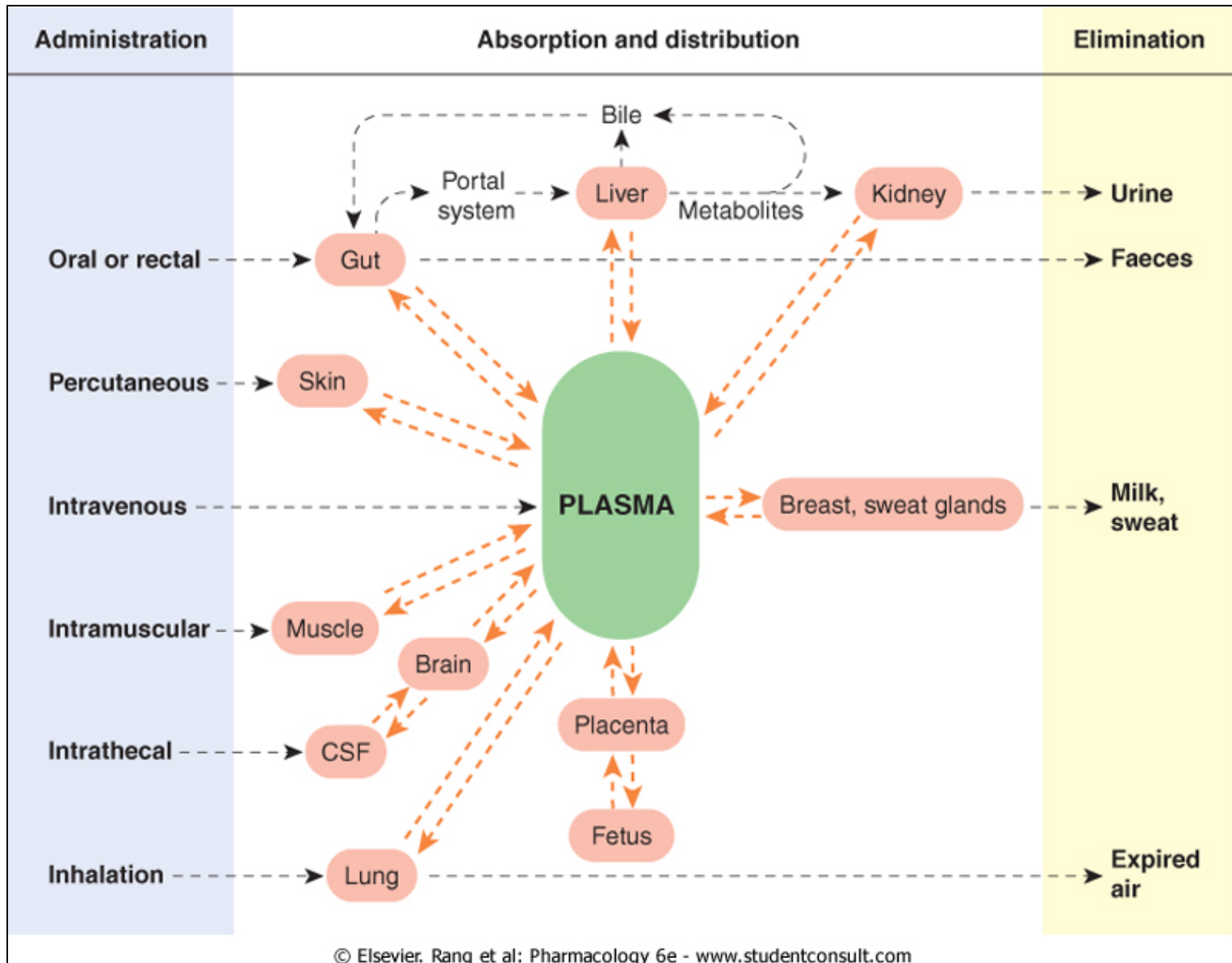
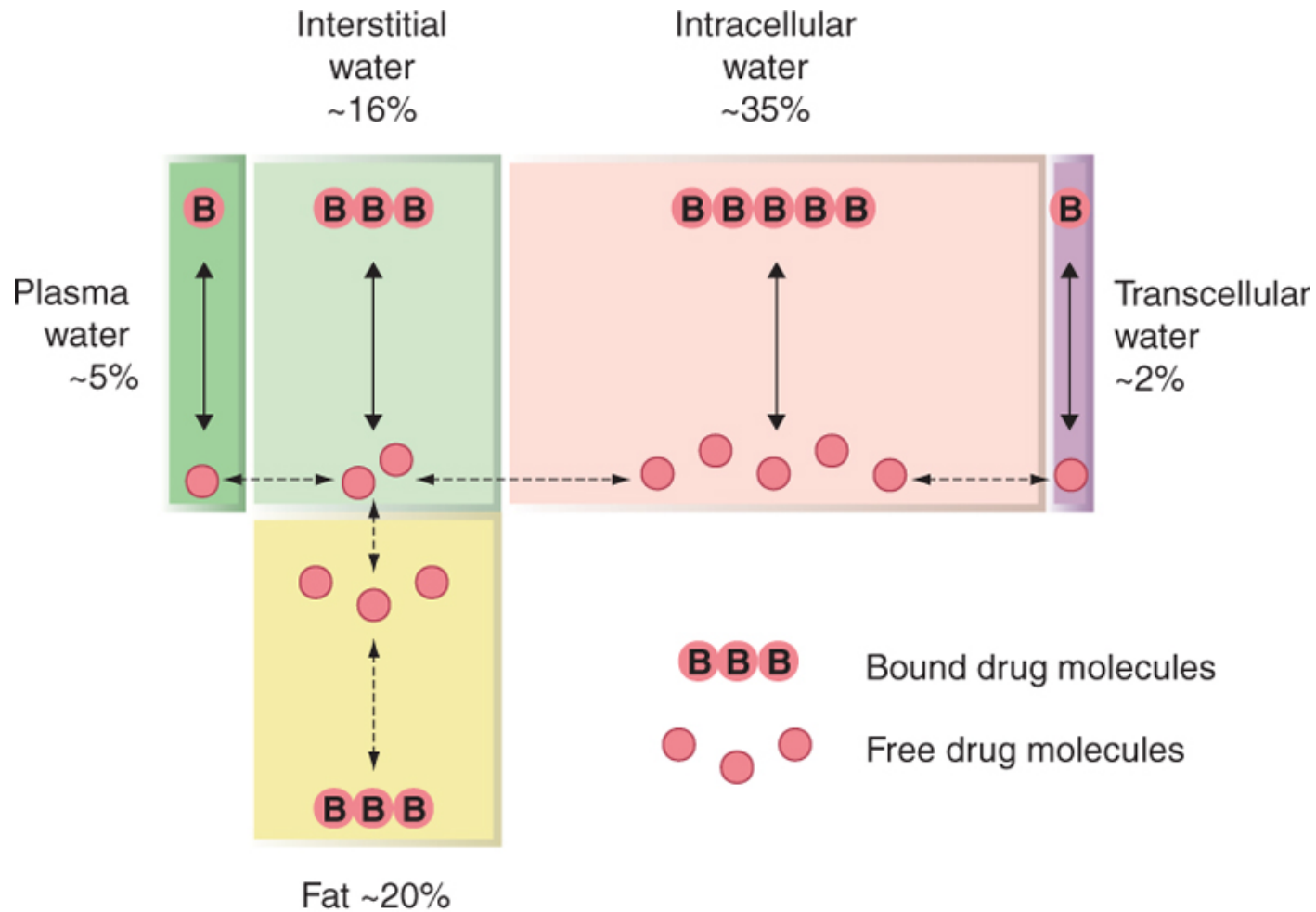


Figure 7-6 The main routes of drug administration and elimination.

Predelki (kompartmenti) v telesu

- Krvna plazma \approx 4,5% telesne mase (tm),
- Intersticijska tekočina (16% tm)
- Limfa (1,2% tm).
- Intracelularna tekočina (30-40% tm)
- Maščevje (20% tm)
- Transcelularna tekočina (2,5% tm):
cerebrospinalna, intraokularna, peritonealna,
plevralna in sinovialna tekočina ter prebavni
sokovi
- Tudi fetus lahko smatramo za posebno vrsto
transcelularnega kompartmenta
- Kompartmenti – ločeni z barrierami



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Figure 7-9 The main body fluid compartments, expressed as a percentage of body weight. Drug molecules exist in bound or free form in each compartment, but only the free drug is able to move between the compartments.

Odvisnost volumnov posameznih kompartmentov

- starost: stari – ↓ volumen tekočin, novorojenček – ↑ volumen
- spol (m > f)
- fiziološka stanja: (nosečnost – ↑ vode v telesu, debelost – ↓ vode)

Vezava na plazemske beljakovine

Vezava odvisna od:

- koncentracije prostega zdravila
- njegove afinitete za vezavna mesta
- koncentracije proteinov

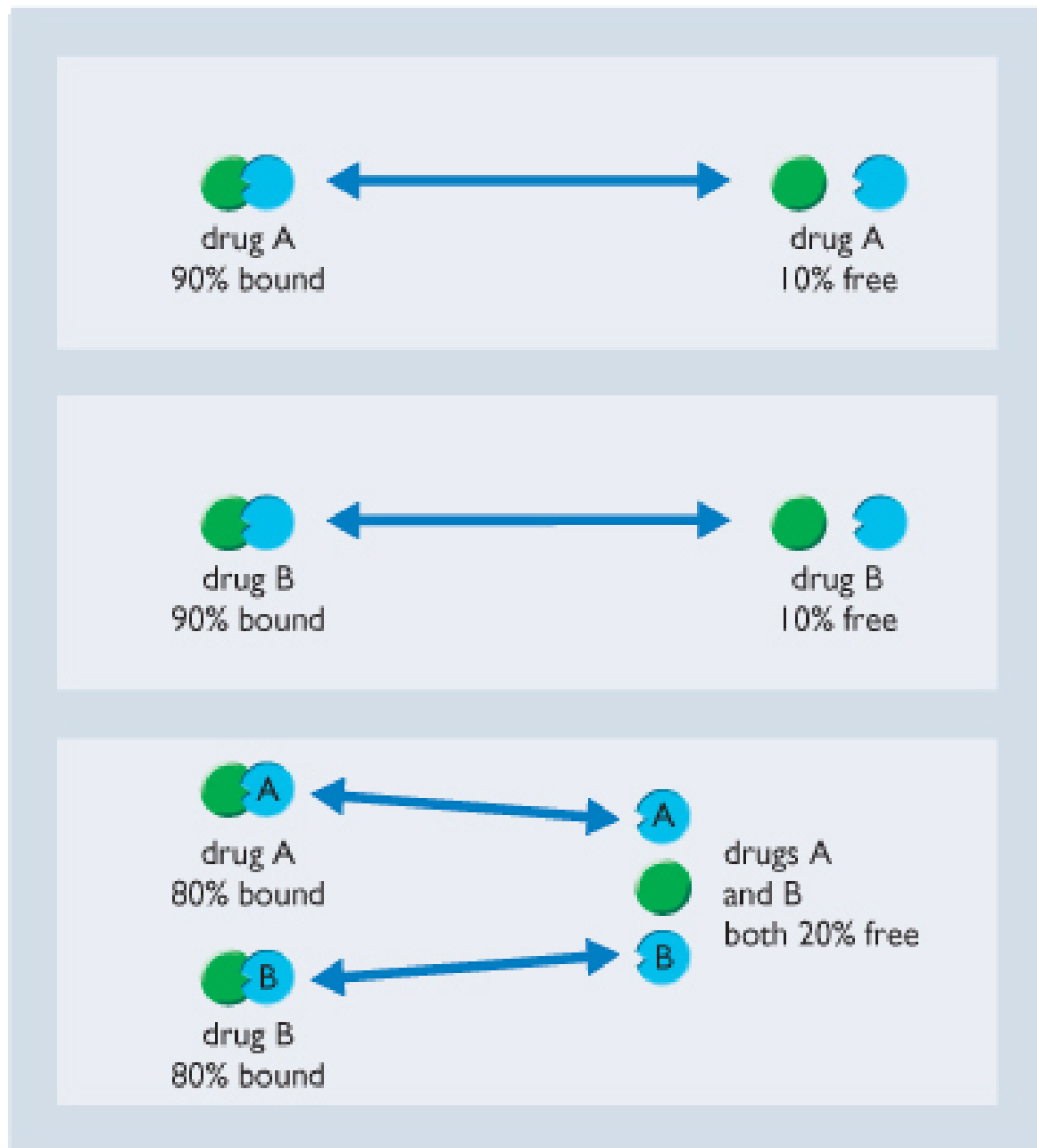
Merjenje koncentracij – običajno: celokupno zdravilo

Spremebe koncentracije proteinov:

- hipoalbuminemija (norm.: 600 μM) – pogosto: staranje, operacije, srčni infarkt, vnetja, bolezni jeter, nefrotični sindrom, nosečnost
- α_1 -kislil glikoproteini [23 μM]: lahko \uparrow (akutna infekcija, vnetje, karcinom, artritis, miokardni infarkt, Crohnova bolezen, stres, oslabiljeno delovanje ledvic) \rightarrow povečana vezava bazičnih zdravil (lidokain, kinidin)

Figure 4.6 Protein binding and free fraction of drugs.

This diagram shows the outcome when one drug (A) is displaced from its protein-binding site by addition of a second drug (B). The change in free fraction is considerable for highly bound drugs.



PORAZDELITEV zdravila po telesu je funkcija:

- prekrvljenosti organov (delež pretoka krvi)
- mase organa
- fizikalnokemijskih lastnosti zdravila (lipidotopnosti, afinitete za vezavna mesta v različnih tkivih)

Perfuzija razliĉnih organov

Organ	Perfusion Rate (ml/min)	% of Cardiac Output
Bone	250	5
Brain	700	14
Fat	200	4
Heart	300	4
Kidneys	1100	22
Liver	1350	27
Muscle	750	15
Skin	300	6

Porazdelitev po tkivih

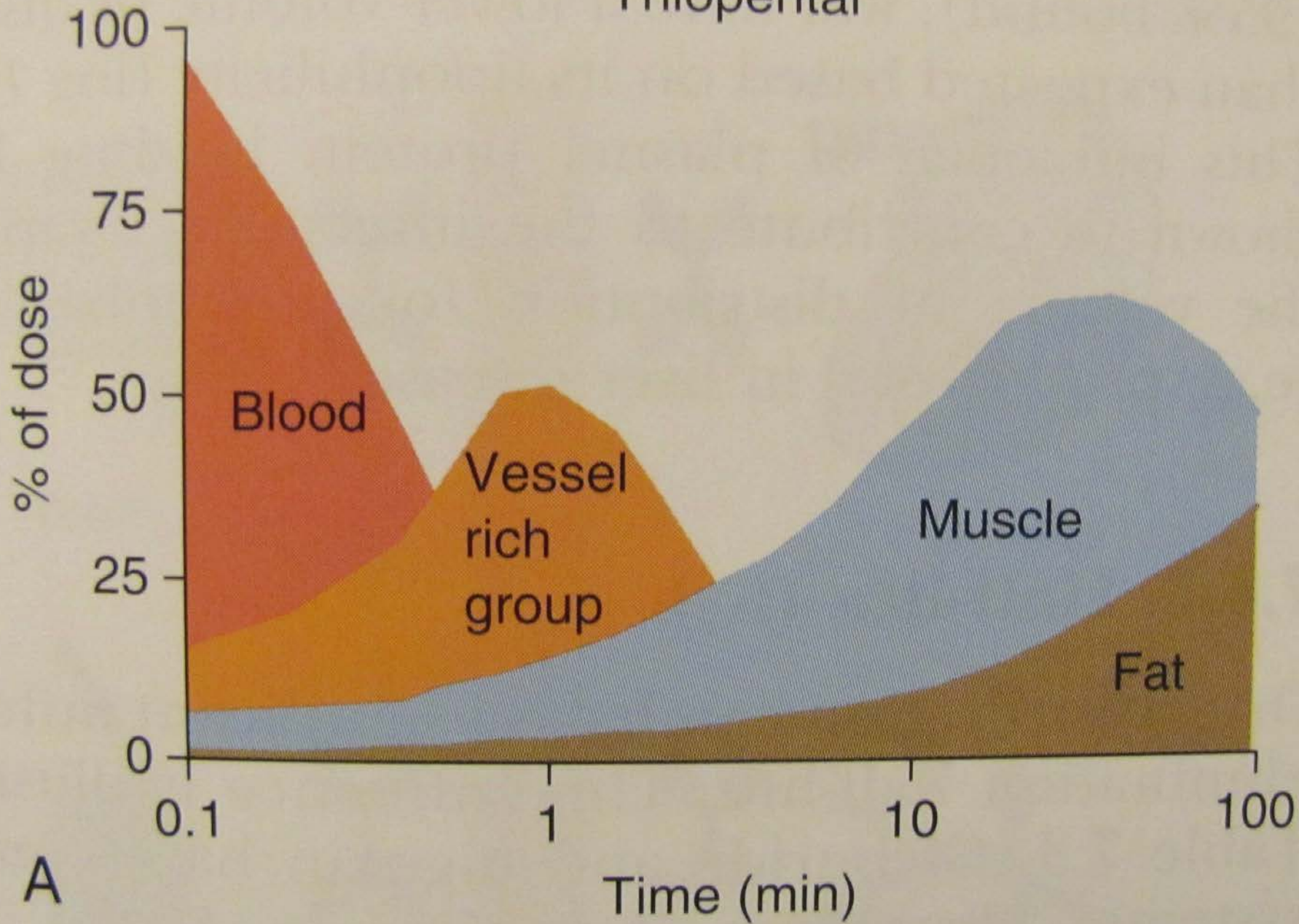
Uravnoteženje med kompartmenti

- hitro doseženo pri bogato prekrvljenih organih (pljuča, možgani, jetra, ledvice)
- počasi pri majhni prekrvljenosti tkiva in visokem porazdelitvenem koeficientu zdravila

Vezava v tkivih

- rezervoar
- mesto izgube (tetraciklini v kosteh; DDT v maščevju)

Thiopental

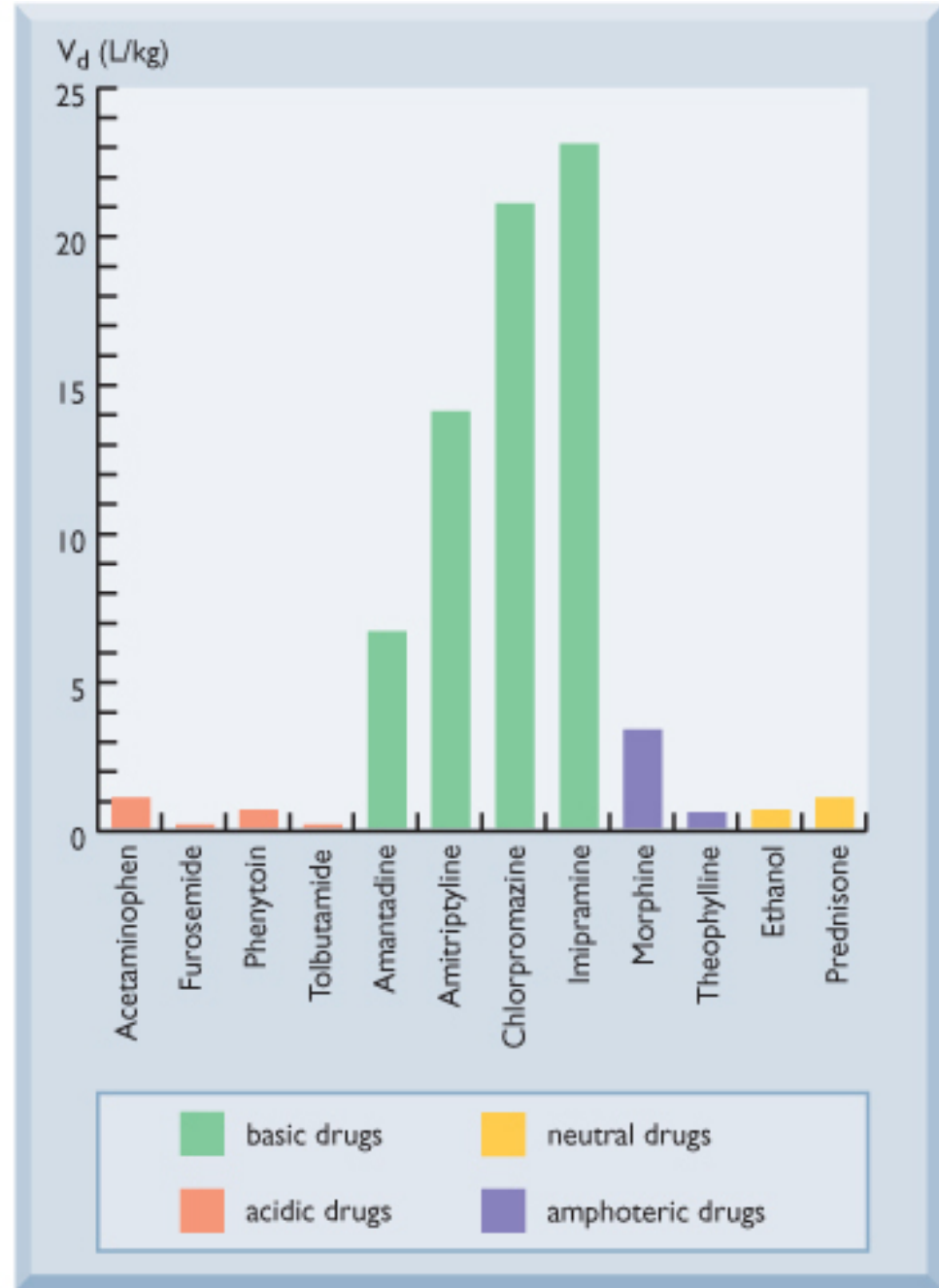


A

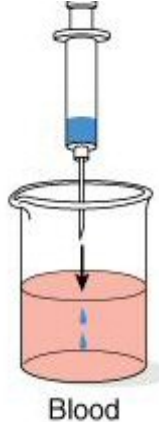
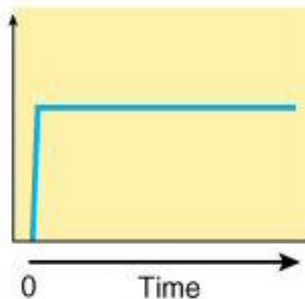
Porazdelitev po tkivih

- Čim lažje prehaja zdravilo preko barrier, tem večja je njegova porazdelitev tudi po delih telesa, ki niso vključeni v želeni biološki učinek;
- Mnogo zdravil – akumulacija v tkivih v višjih koncentracijah kot v ekstracelularni tekočini ali v krvi:
 - digoksin v srcu in mišicah, tiopenton v maščevju, klorokvin, kvinakrin v jetrih;
- Nekatera zdravila ostajajo predvsem v intravaskularnem prostoru:
 - z veliko molekularno težo (veliki proteini, dekstran),
 - visokoionizirane molekule (heparin) in snovi, ki se močno vežejo na plazemske beljakovine (barvila, triptan modro).

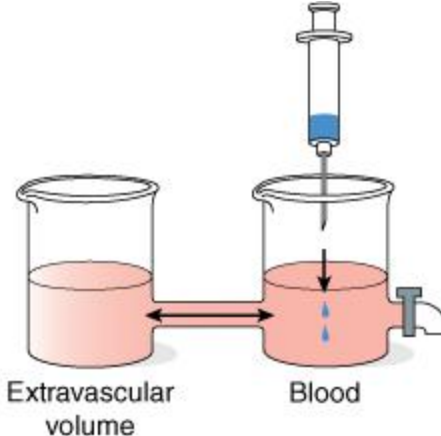
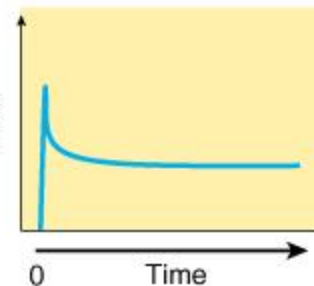
Figure 4.7 Typical values for the apparent volume of distribution (V_d) for selected drugs. The large V_d values for basic drugs are explained by extensive tissue sequestration.



A

Amount
in blood

C

Amount
in blood

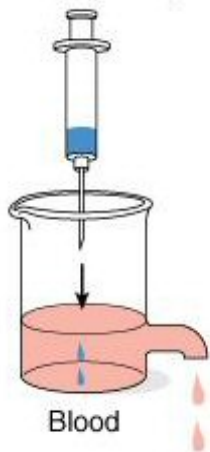
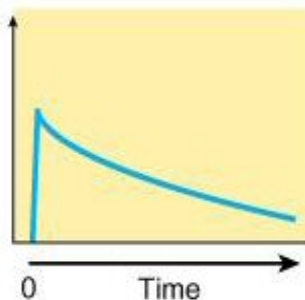
Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*,
11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

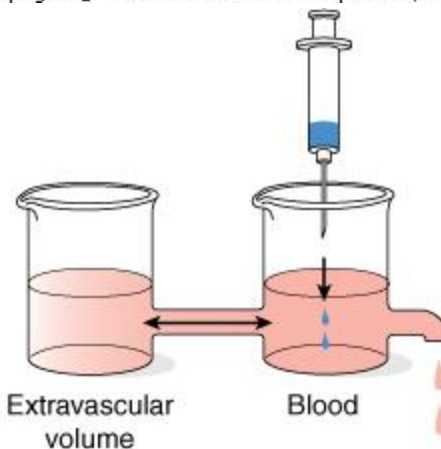
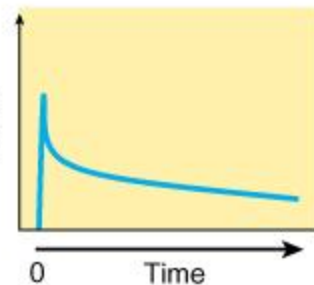
Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*,
11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

B

Amount
in blood

D

Amount
in blood

Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*,
11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

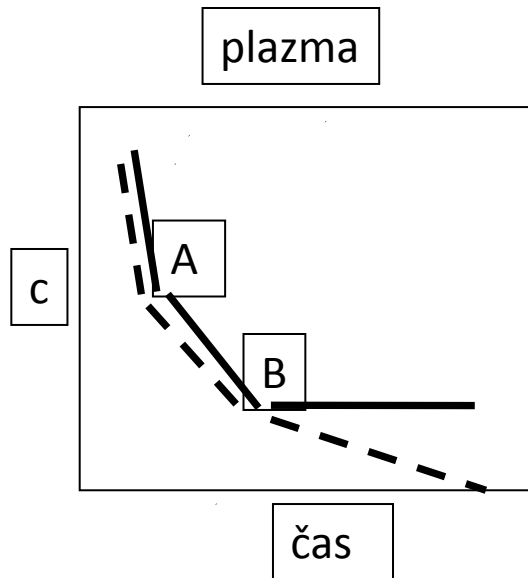
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*,
11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

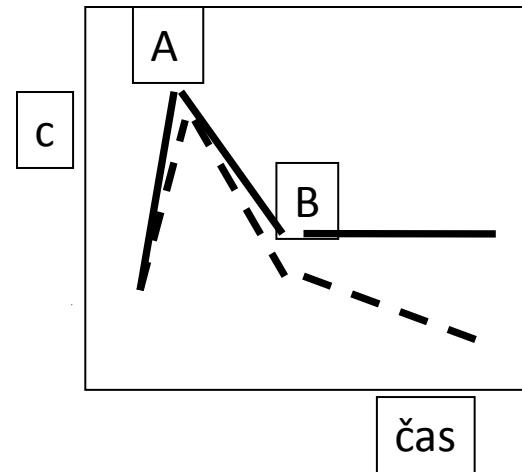
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Models of drug distribution and elimination. The effect of adding drug to the blood by rapid intravenous injection is represented by expelling a known amount of the agent into a beaker. The time course of the amount of drug in the beaker is shown in the graphs at the right. In the first example (A), there is no movement of drug out of the beaker, so the graph shows only a steep rise to maximum followed by a plateau. In the second example (B), a route of elimination is present, and the graph shows a slow decay after a sharp rise to a maximum. Because the level of material in the beaker falls, the "pressure" driving the elimination process also falls, and the slope of the curve decreases. This is an exponential decay curve. In the third model (C), drug placed in the first compartment ("blood") equilibrates rapidly with the second compartment ("extravascular volume") and the amount of drug in "blood" declines exponentially to a new steady state. The fourth model (D) illustrates a more realistic combination of elimination mechanism and extravascular equilibration. The resulting graph shows an early distribution phase followed by the slower elimination phase.

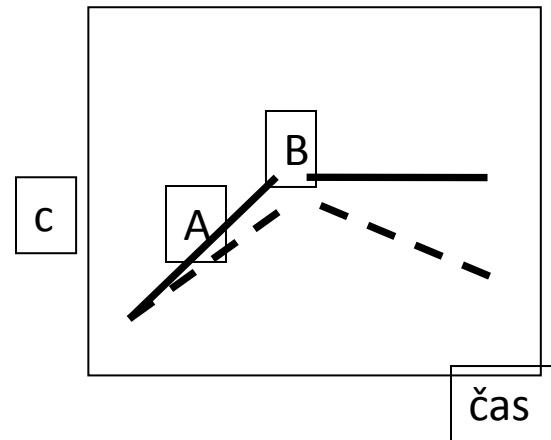
Kinetika porazdelitve po kompartmentih



dobro prekrvljena tkiva

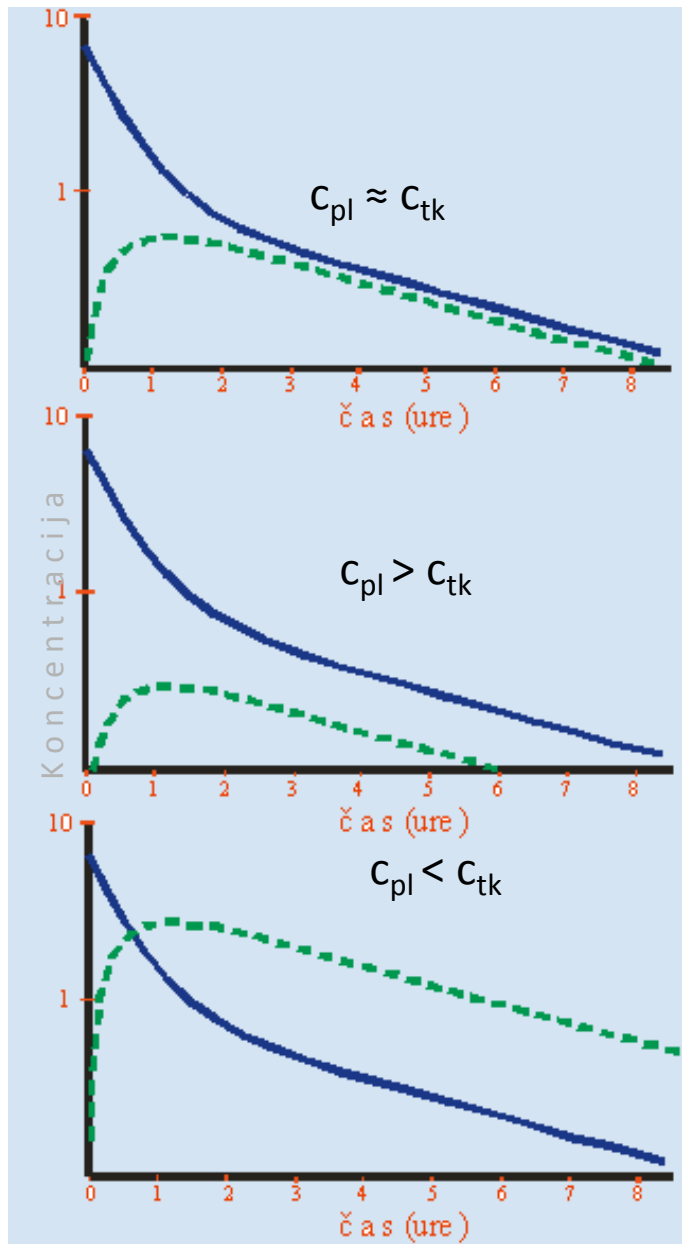


slabše prekrvljena tkiva



Poenostavljena shema preporazdelitve zdravil med tkivi. A: dobro prekrvljena tkiva v ravnotežju; A – B vstopanje v slabo prekrvljena tkiva; B: vsa tkiva so v ravnotežju; - - - upoštevana eliminacija

Porazdelitev in ravnotežje med prostori



- centralni prostor - plazma
- - - periferni prostor - tkiva

Volumen porazdelitve

- Volumen, v katerem bi se enakomerno porazdelilo zdravilo, če bi imelo povsod tako koncentracijo, kot jo ima v plazmi
- Navidezen volumen

$$V_D = \frac{Q}{C_{pl}}$$

Q – količina zdravila v telesu

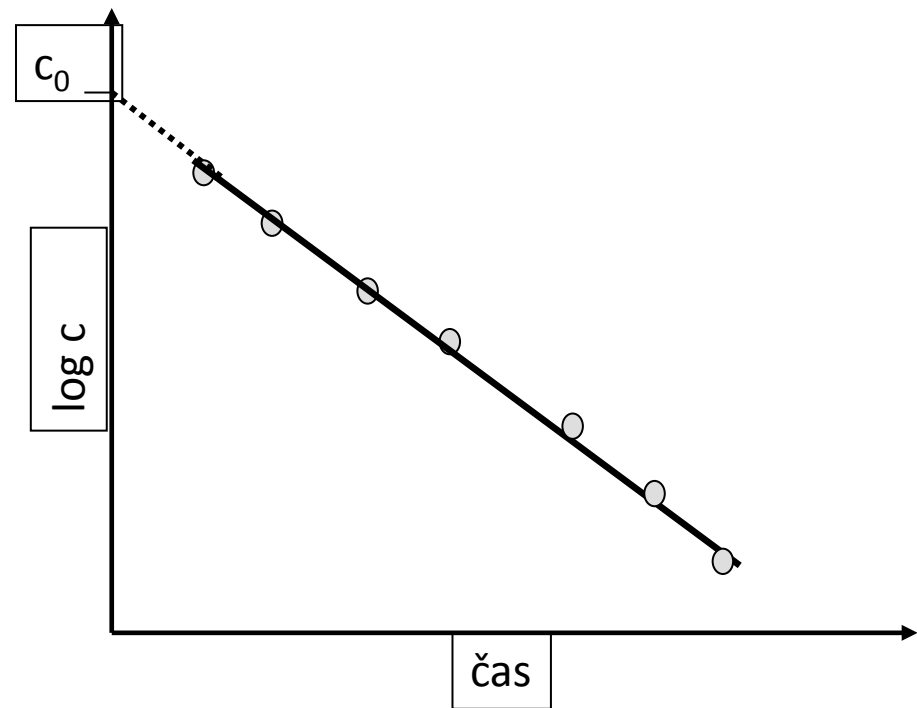
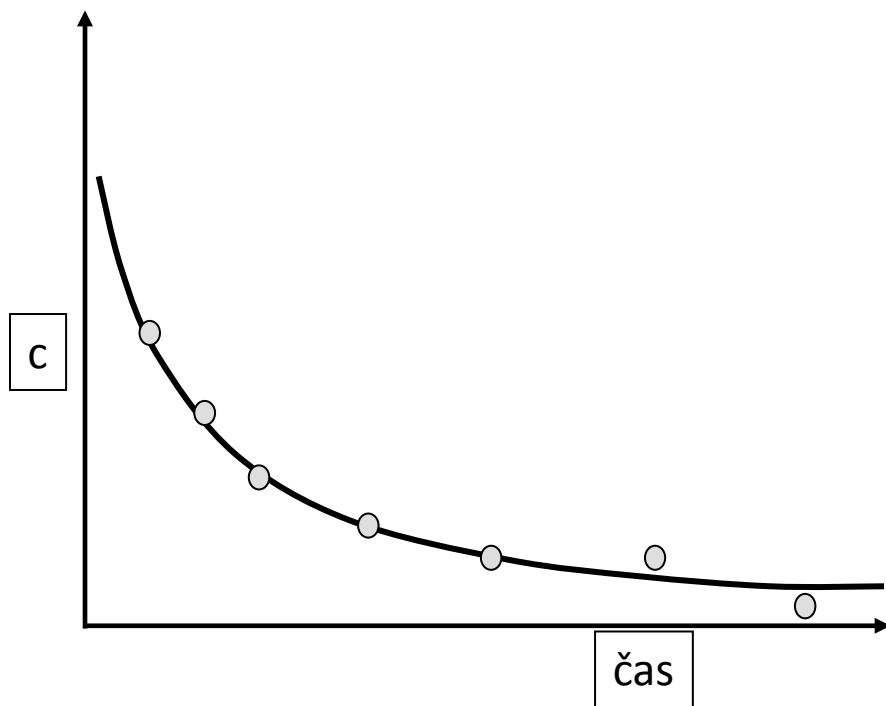
C_{pl} – koncentracija v plazmi

V_D je odvisen od:

- pK_a
- Porazdelitvenega koeficienta
- Vezave na plazemske beljakovine
 - posebno pomembna, če $V_D < 10 \text{ L (0,15 L/kg)}$ (interakcije!)
- Razlike v regionalnem pretoku krvi
- Vezave v tkivih

Določanje V_D

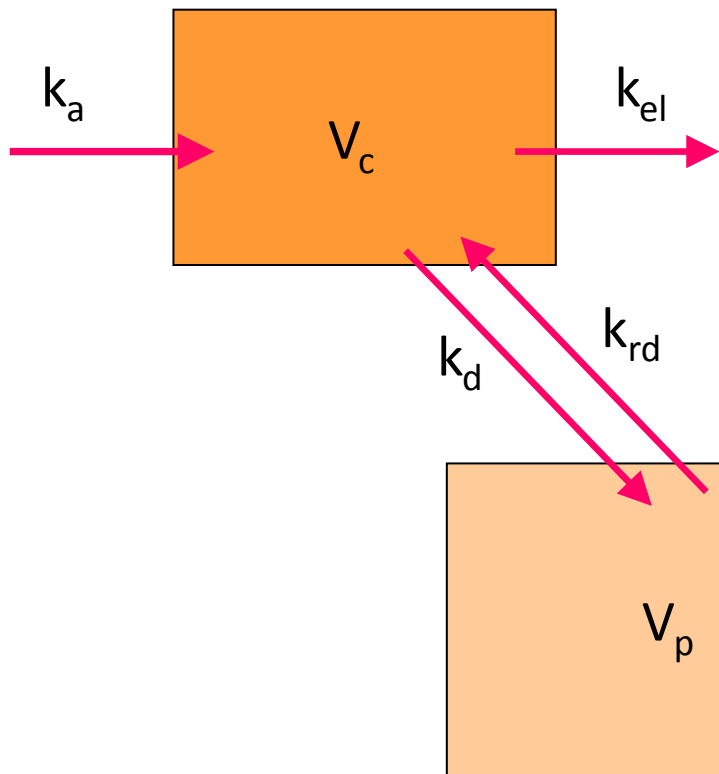
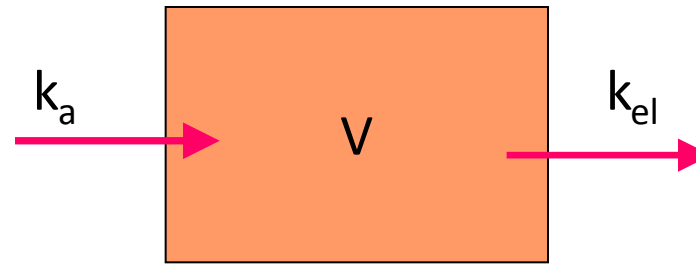
$$V_D = \frac{Q}{C_{pl,0}}$$



Volumni distribucije

Vol [L/kg tm]	Kompartiment	V_D [L/kg tm]	Zdravilo
0,05	plazma	0,05 – 0,1	Heparin, inzulin
		0,1 – 0,2	Varfarin, sulfametoksazol, glibenklamid, atenolol
0,2	ECF	0,2 – 0,4	Tubokurarin, teofilin
0,55	Celokupna telesna tekočina	1 - 2	Etanol, neostigmin, fenitoin, metotreksat, paracetamol, lidokain
		2 – 5	Gliceril trinitrat, morfin, digoksin, propranolol,
		> 10	Klorpromazin, imipramin, nortriptilin

Modeli porazdelitve



PREDPOSTAVKE:

- $V = \text{konstanten}$
 - hitra in enakomerna porazdelitev
- ⇓
- $[c] \text{ v delu} = [c] \text{ v celem prostoru}$
 - V ne ustreza vedno anatomskemu prostoru

k – hitrostne konstante absorpcije, eliminacije, distribucije, redistribucije; V_c , V_p – volumni porazdelitve, ki se nanašajo na centralni in periferni prostor

Porazdelitev v posebna področja

porazdelitev v možgane

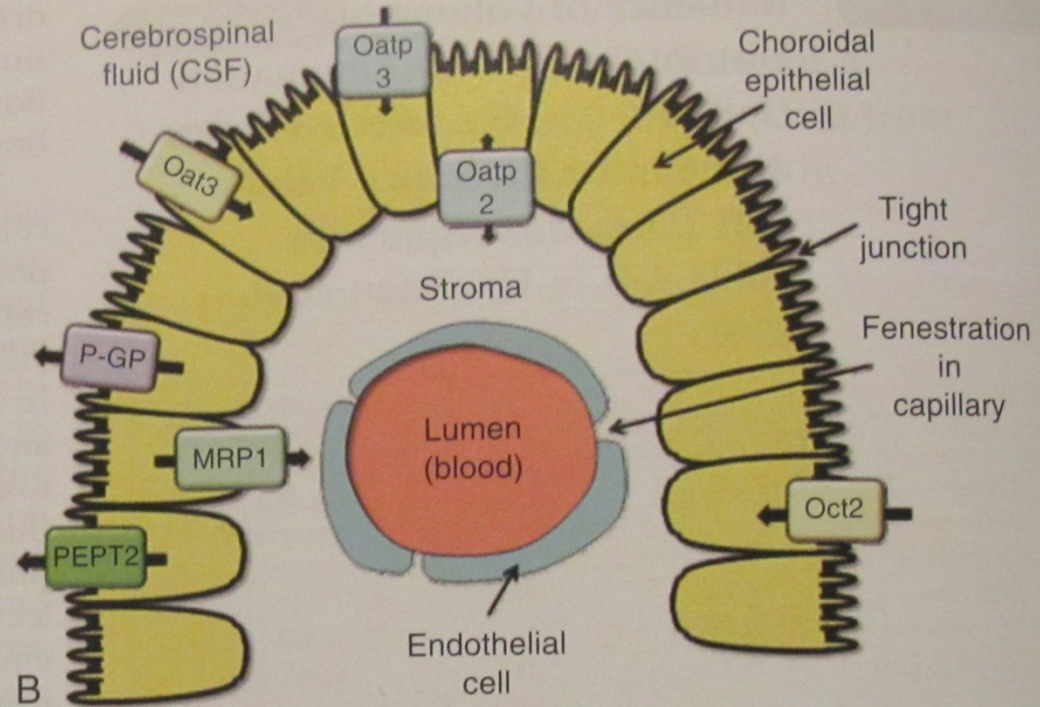
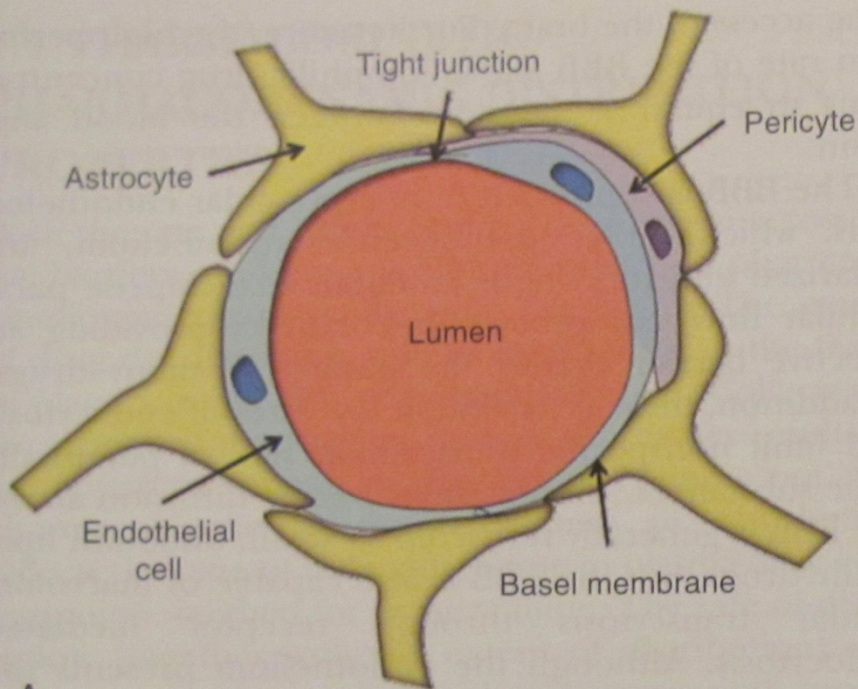
- Možgani:
 - 2% telesne teže
 - 16% (ali pribl. 1/6) minutnega volumna srca
 - farmakološko zanimivo področje
- Vstopanje:
 - kapilarna cirkulacija (kapilare → intersticij)
 - cerebrospinalna tekočina (kri → likvor)
- Pregrada (bariera) med krvjo (plazmo) in nevroni
 - posebne strukture; krvo-možganska pregrada (HEB; BBB – blood brain barrier)

Značilnosti HEB

- Krvomožganska pregrada običajno neprepustna za zdravila, ki so vezana na proteine, in za slabo lipidotopna zdravila
- ↑vstopanje: majhna ionizacija pri pH plazme, majhna vezava na proteine plazme in zadosti velik porazdelitveni koeficient
 - analogi:
 - fizostigmin > neostigmin
 - L-hidroksifenilalanin (ne dopamin)
 - klasični antihistaminiki \leftrightarrow novejši antihistaminiki
- Transport s prenašalci (v obe smeri) Pgp, MDRP,

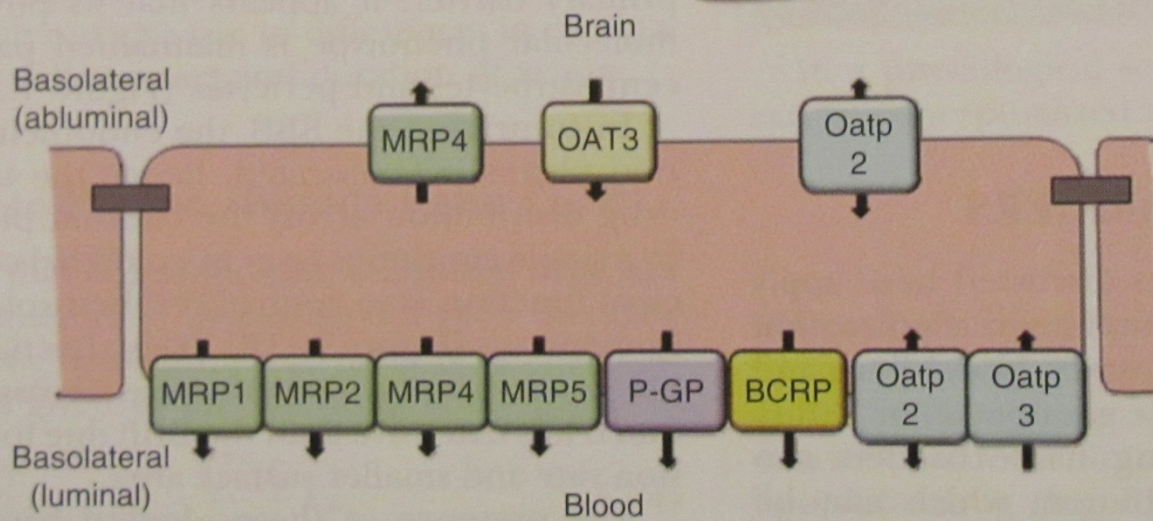
Spremenjena prepustnost HEB

- V nekaterih predelih prepustnost večja (CTZ, ... domperidon)
- Spremembe v bolezenskih stanjih (vnetje, penicilin)
- ↑ prepustnost: bradikinin, enkefalini → eksp. th. možganskih tumorjev
- ↑ prepustnost: ekstremen stres (zalivska vojna – piridostigmin)
- Hematoencefalna bariera je pri otrocih slabše razvita



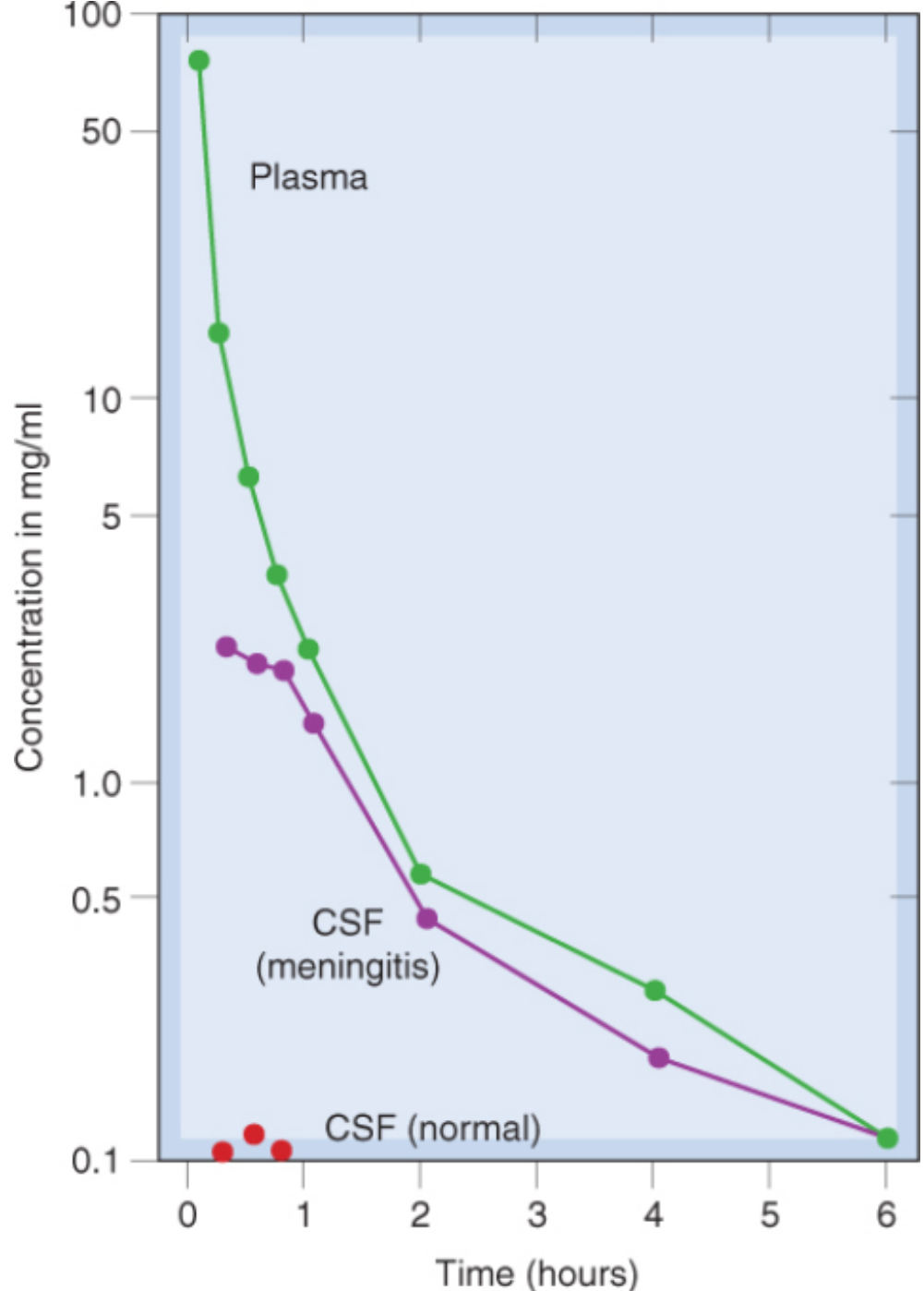
A

B



C

Figure 7-10 Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of an antibiotic (thienamycin) following an intravenous dose (25 mg/kg). In normal rabbits, no drug reaches the cerebrospinal fluid (CSF), but in animals with experimental Escherichia coli meningitis the concentration of drug in CSF approaches that in the plasma. (From Patamasucon & McCracken 1973 Antimicrob Agents Chemother 3: 270.)



NOSEČNOST

MATI

- Absorpcija: GI motiliteta upočasnjena → povečana absorpcija slabo topnih zdravil (digoksin)
- Porazdelitev: V plazme in ekstracelul. tekoč. ↑ do 50% → zmanjšana c_{pl} za zdravila z majhnim V_D .
- Albumin ↓ za pribl 20%,
- ↑ α 1-kisli glikoprotein za cca 40% → ↑ konc. prostih kislih zdravil (fenitoin, valproat) in ↓ delež prostih bazičnih zdravil (propranolol, klorpromazin)
- Ob TDM pomembno: katera koncentracija zdravila se meri (prosto ali vezano zdravilo)
- Eliminacija: renalni pretok plazme povečan

PLACENTA

- Ni pregrada za številna zdravila
- Pretok krvi počasen
- Prehajanje: z vsemi mehanizmi
 - P-glikoprotein (eksport-transporter) omejuje vstopanje
- Biotransformacija v placenti – MAO, holinesteraza, ... (pomembno pri aktivnih metabolitih)
- Pomemben faktor: vezava na proteine plazme in na tkiva v fetusu in materi (manjša afiniteta proteinov fetusa – npr. za sulfonamide, barbiturate, fenitoin, lokalne anestetike)
- Proteini ne prehajajo, IgG lahko prehaja
- Perinatalna farmakologija (fenobarbiton, kortikosteroidi, ..)

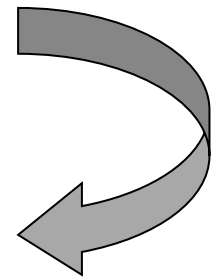
FETUS

- 40-60% umbilikalnega venskega pretoka vstopa v jetra fetusa;
- jetra fetusa še nimajo razvitih encimskih sistemov
→ prehajanje zdravila nazaj v materino telo

pH zgodnjega embrija > pH materine plazme

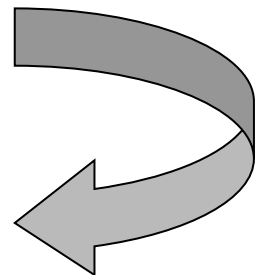
kisla zdravila:

akumuliranje med organogenezo ⇒ teratogenost



pH fetusa < pH materine krvi
(7,0-7,2) (7,4)

koncentracija bazičnih zdravil lahko višja kot v krvi matere



Novorojenčki

V primerjavi z odraslimi:

- zmanjšana količina želodčne kisline
- količina maščobnega tkiva (kot % telesne teže) je majhna
- koncentracija albuminov v plazmi je nizka
- krvomožganska pregrada je bolj permeabilna
- glomerulna filtracija je zmanjšana

PORAZDELITEV V MAŠČOBNEM TKIVU

- pomembno za lipidotopna zdravila
- maščobno tkivo: povprečno 10 – 15% telesne teže, pri debelih lahko do 50%, celo pri stradanju do 10 %
- slaba prekrvljenost (2% minutnega volumna srca)

KOSTI

- nekatera zdravila (tetraciklini, ...)
- lahko rezervar za počasno sproščanje toksičnih snovi – težke kovine, svinec, radij, ... ⇒ zato učinki še dolgo po prenehanju izpostavljenosti

PREPORAZDELITEV - REDISTRIBUCIJA