

# Eliminacija zdravil

Lovro Stanovnik

# Poti eliminacije zdravil

- Ledvice → urin: predvsem hidrofilne snovi
- Jetra → žolč (hepatobiliarni sistem)
- Pljuča → izdihan zrak: lahko hlapne snovi (splošni anestetiki)
- Druge poti:
  - mleko
  - slina
  - znoj

# Izločanje skozi ledvice

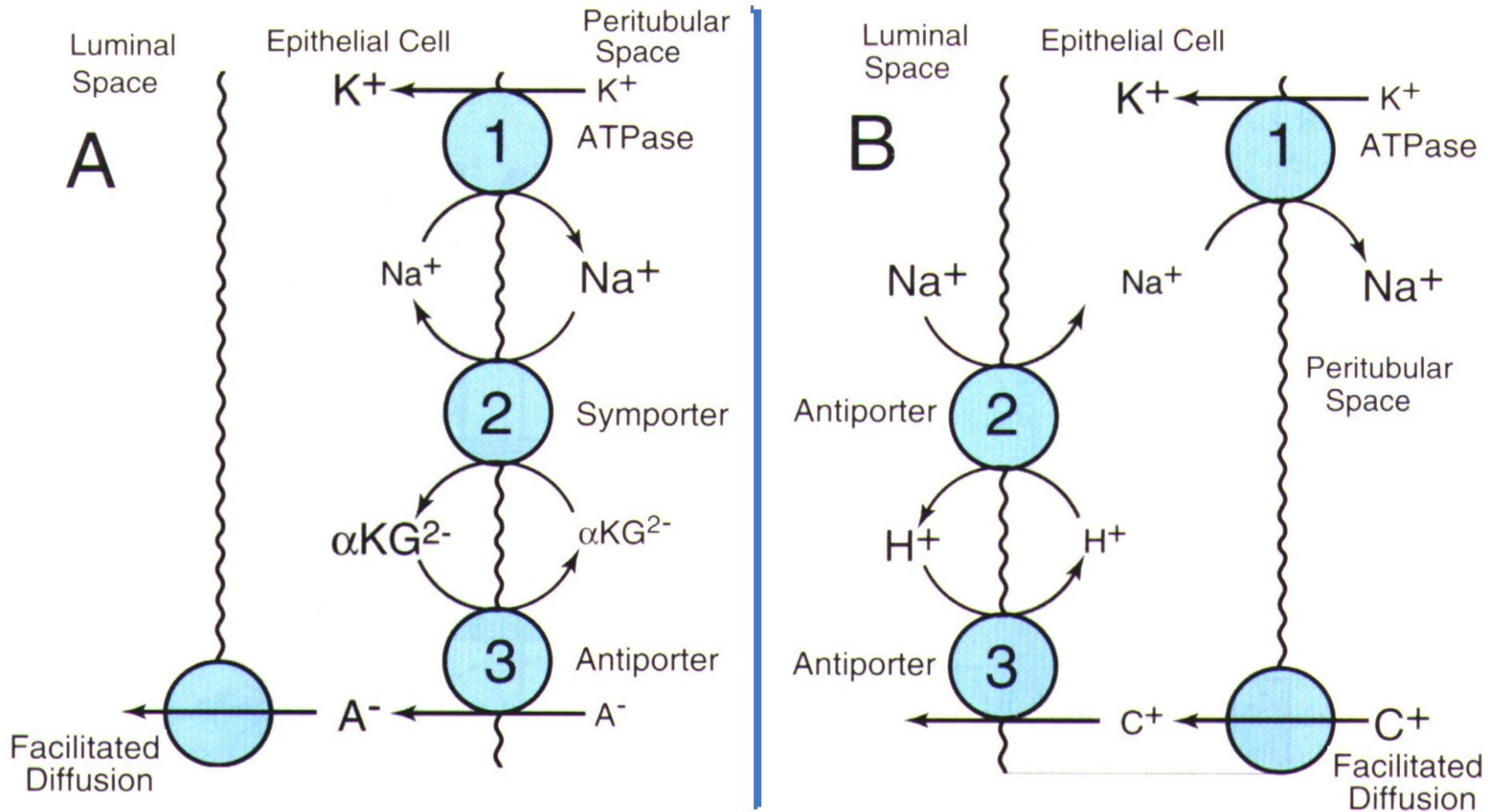
- Glomerulna filtracija – samo nevezana oblika
- Tubulna sekrecija
- Pasivna difuzija preko tubulnega epitelija.

# Izločanje skozi ledvice

- Večina zdravil prehaja glomerulni filter (nevezani del).
- Šibke kisline in šibke baze – aktivna sekrecija v proksimalnem tubulu → hitrejša ekskrecija.
- Liposolubilna zdravila – pasivna reabsorpcija z difuzijo preko stene tubula → slaba eliminacija.
- Porazdelitev odvisna od pH → šibke kisline: hitrejše izločanje v alkalnem urinu in vice versa.
- Številna zdravila: eliminacija v glavnem z renalno ekskrecijo → ↑ toksičnost pri starejših, pri prizadetosti ledvic.

# Examples of drugs that are excreted largely unchanged in the urine

Percentage	Drugs excreted
100-75	Furosemide (frusemide), gentamicin, methotrexate, atenolol, digoxin
75-50	Benzylopenicillin, cimetidine, oxytetracycline, neostigmine
~50	Propantheline, tubocurarine



# Important drugs and related substances actively secreted into the proximal renal tubule

Acids	Bases
p-Aminohippuric acid	Amiloride
Furosemide (frusemide)	Dopamine
Glucuronic acid conjugates	Histamine
Glycine conjugates	Mepacrine
Indometacin	Morphine
Methotrexate	Pethidine
Penicillin	Quaternary ammonium probenecid compounds
Sulfate conjugates	Quinine
Thiazide diuretics	5-Hydroxytryptamine (serotonin)
Uric acid	Triamterene

# Renalni klirens (izčistek) zdravila, $Cl$

$$Cl = \frac{\text{hitrost ekstrakcije}}{C_{pl}}$$

$$Cl_{ren} = \frac{C_u \times Q_u}{C_{pl}}$$

$Q$ : pretok

Enote: ml/min

Inulin: ~ 120 ml/min

Kreatinin: ~ 125 ml/min

Pri odraslem – mera za GFR

**Novorojenčki:** hitrost glomerulne filtracije je zmanjšana!





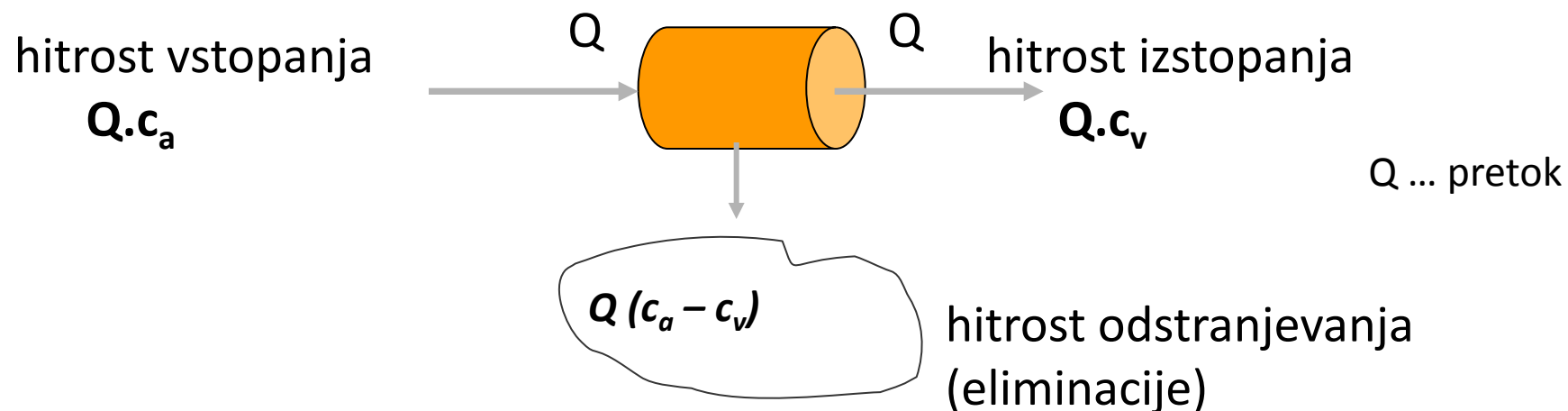
# IZLOČANJE Z ŽOLČEM

- Transportni sistemi za:
  - kisline
  - baze
  - neionizirane molekule
- Možnosti:
  - izločanje s fecesom
  - enterohepatična cirkulacija

# Enterohepatična cirkulacija

- Hidrofilni konjugati zdravil (glukuronidi) – koncentriranje v žolču → prehod v črevo.
  - hidroliza glukuronida (bakterije v črevesu )  
→ ponovna absorpcija nekonjugirane oblike
  - ponavljanje cikla (enterohepatična cirkulacija)
  - rezervoar zdravila
  - primeri: morfin, etinilestradiol
- Znatno izločanje z žolčem: vekuronium (nespremenjen), rifampicin

# Eliminacija zdravila pri prehodu skozi organ



$$Cl = \frac{\text{hitrost eliminacije}}{c_a} = \frac{Q(c_a - c_v)}{c_a}$$

## Jetrni klirens zdravila ( $Cl_H$ ):

$$Cl_H = Q \left[ \frac{c_a - c_v}{c_a} \right] = Q \left[ \frac{f_u Cl_{int}}{Q + Cl_{int}} \right]$$

$Q$  – pretok krvi skozi jetra

$C_a$  – koncentracija zdravila v vstopajoči krvi

$C_v$  – koncentracija zdravila v iztekajoči krvi

$f_u$  – delež nevezanega zdravila

$Cl_{int}$  – intrinzični jetrni klirens

$$ekstrakcijsko\ razmerje\ (ER) = \left[ \frac{c_a - c_v}{c_a} \right] = \left[ \frac{f_u Cl_{int}}{Q + Cl_{int}} \right]$$

# Jetrni klirens zdravila

$$Cl_H = Q \left[ \frac{f_u Cl_{\text{int}}}{Q + Cl_{\text{int}}} \right]$$

- Vpliv pretoka krvi skozi jetra
- Vpliv vezave na plazemske proteine
- $ER$  – visoko ( $\geq 0.7$ )  $\Rightarrow Cl \cong$  pretoku krvi
- $ER$  – majhno ( $\leq 0.3$ )  $\Rightarrow Cl \cong$  konc. prostega zdravila
- Primer: propranolol ( $\downarrow$  pretoka)  $\Rightarrow \Downarrow Cl_H$   
lidokaina, teofilina (visoko  $ER$ )

$$Cl_H \approx Q$$

$$Cl_H \approx f_u$$



# IZLOČANJE Z MLEKOM

Pomen – možnost vpliva zdravil na dojenčka

Lastnosti zdravila, ki povečujejo možnost izločanja z mlekom:

- Velika lipidotopnost
- Neionizirana oblika
- Majhna molekularna teža
- Šibke baze