

2 FARMAKOKINETIKA

Farmakokinetika je področje farmakologije, ki proučuje vplive organizma na zdravilo in sicer gibanje in presnovo zdravila v organizmu, kar se kaže v spremembah koncentracije zdravila v različnih predelkih organizma. Osnovni farmakokinetični procesi so:

- absorpcija,
- distribucija (porazdelitev),
- metabolizem (biotransformacija, presnova) in
- eliminacija (odstranjevanje),

kar s kratico označujemo kot **ADME**.

Pri prehajanju zdravil med različnimi predelki v organizmu so pomembne pregrade med njimi, to so predvsem celične membrane v različnih strukturah: stena prebavil, ledvični tubuli, stena kapilar in strukture, ki obdajajo kapilare v različnih organih (hematoencefalna bariera, placenta, žleze, ledvice, jetra,).

LASTNOSTI PREGRAD MED PREDELKI ORGANIZMA

Znotrajcelično tekočino ločuje od zunajcelične celična membrana, ki jo sestavlja lipidni dvosloj. Pri prehodu skozi epitelno plast (črevo, ledvice) mora zdravilo preiti dve celični membrani. Pred prihodom zdravila v kri mora to prečiti kapilarni endotel, katerega sestava se razlikuje med organi. Med endotelnimi celicami v večini tkiv so pore, ki jih napolnjuje proteinski matriks, ki tudi deluje kot filter za prehajanje snovi. V placenti in v osrednjem živčevju so med endotelnimi celicami tesni stiki, osrednjem živčevju plast endotelnih celic obdajajo periciti in celice glije, ki še dodatno zmanjšujejo prehajanje zdravil v osrednje živčevje. V jetrih, vranici in endokrinih žlezah so med endotelnimi celicami izrazitejša pore (fenestriran endotel), ki omogočajo lažji prehod snovi.

Procesi pri prehajanju pregrad so naslednji:

- direktna difuzija skozi plasti lipidov.
- vezava na transmembranske prenašalne proteine (transporterje)
- difuzija skozi vodne pore – posebni transmembranski proteini (akvaporini).
- pinocitoza.

Poglejmo si podrobneje nekatere od teh procesov:

DIFUZIJA

S tem procesom preko membran prehajajo nepolarne molekule; te so večinoma dobro topne v lipidih. Prehajanje je odvisno od:

- koncentracijskega gradienta in
- koeficienta permeabilnosti, ki je pretežno določen s porazdelitvenim koeficientom (P):

$$P = \frac{\text{topnost v lipidih}}{\text{topnost v vodi}}$$

Večina zdravil so bodisi šibke kisline ali šibke baze; pri tem je za topnost v lipidih pomembna stopnja disociacije (ionizacije): nedisociiran del je večinoma dobro topen v lipidih.

Stopnja ionizacije v določenem okolju pa je odvisna od pH tega okolja in od vrednosti pKa učinkovine. Povezavo med pH in pKa opisuje Henderson-Hasselbachova enačba:

$$pK_a = pH + \log_{10} \frac{[BH^+]}{[B]}$$

Legenda:

pKa negativni logaritem ravnotežne konstante disociacije za kislino

[BH⁺] koncentracija ionizirane oblike baze

[B] koncentracija neionizirane oblike baze

PREHAJANJE S PRENAŠALCI

Na ta način se prenašajo fiziološko pomembne molekule (sladkorji, aminske kisline, ioni, transitorji ...) pomemben pa je ta način tudi za zdravila, podobna endogenim snovem.

Ločimo dva načina tega prenosa:

- Facilitirana difuzija – prenos le v smeri koncentracijskega gradienta.
- Aktivni transport: prenos je sklopljen z Na⁺-elektrokemičnim gradientom.

Pri obeh načinih lahko pride do zasičenosti (saturacije) pri visoki koncentraciji liganda in do kompeticije za vezavno mesto med različnimi ligandi.

Ta proces igra pomembno vlogo pri prehajanju zdravil v hematoencefalni barieri, v gastrointestinalnem traktu, v ledvičnih tubulih, v biliarnem traktu in v placenti.

Med pomembnejšimi prenašalci je glikoprotein P, ki igra vlogo pri absorpciji in distribuciji številnih zdravil. Najdemo ga v prebavilih, v astrocitih ob žilah v možganih, v ledvičnih tubulih in v biliarnem sistemu. Smer prenosa, ki ga posreduje je taka, da zmanjšuje absorpcijo zdravil in njihov prehod na mesto delovanja.

ABSORPCIJA

Absorpcija zdravila pomeni vstop zdravila z mesta vnosa (aplikacije) v sistemski krvni obtok. Delež zdravila, ki z mesta aplikacije pride v sistemski krvni obtok, se pri različnih zdravilih in med bolniki razlikuje, kar je odvisno od več dejavnikov: načina aplikacije, farmacevtske oblike, fizikalno-kemičnih lastnosti zdravilne učinkovine, lastnosti organskega sistema, skozi katerega zdravilo vnašamo, ter fizioloških in patoloških procesov v organizmu.

NAČINI APLIKACIJE

Zdravila lahko dostavimo v organizem na več načinov. Ločimo dve glavni poti dostave:

- skozi prebavila – enteralna aplikacija in
- mimo prebavil – parenteralna aplikacija.

Pri vnosu skozi prebavila je aplikacija zdravila lahko:

- peroralna – zdravilo bolnik zaužije,

- sublingvalna – zdravilo bolnik obdrži pod jezikom,
- rektalna – zdravilo se aplicira v rektum.

Pri zadnjih dveh načinih se zdravilo izogne prehodu skozi jetra in s tem metabolizmu še pred vstopom v sistemske cirkulacije (metabolizem prvega prehoda).

Načini parenteralne aplikacije so številni, najpogostejši so:

- aplikacija na druge epitelne površine: koža, kornea, vagina in nosna sluznica
- inhaliranje
- injiciranje ali infundiranje, ki ga poznamo več vrst:
 - intravensko
 - subkutano
 - intramuskularno
 - intratekalno
 - idr.

Intravenski vnos zagotavlja, da celotna količina apliciranega zdravila pride v sistemski obtok.

Včasih želimo, da zdravilo deluje le lokalno, v omejenem področju telesa (koža, različne sluznice, dihalne poti). V teh primerih pa sistemska absorpcija ni zaželeno.

FARMACEVTSKE OBLIKE

Hitrost in mesto sproščanja učinkovine iz zdravilnega pripravka je odvisno od izbrane farmacevtske oblike. Poznamo farmacevtske oblike, iz katerih se učinkovina sprosti hitro, pa tudi take, iz katerih se učinkovina sprošča postopoma ali z zakasnitvijo. Farmaceutska oblika določa tudi, v katerem delu prebavi (pri peroralnih pripravkih) se bo učinkovina sprostila.

FIZIKALNO-KEMIČNE LASTNOSTI ZDRAVILNE UČINKOVINE

Prehajanje bioloških membran je v veliki meri odvisno od topnosti v maščobah (lipofilnosti) in velikosti delcev. Pri šibkih organskih kislinah oz. bazah je lipofilnost odvisna od stopnje disociacije membrane.

LASTNOSTI ORGANSKEGA SISTEMA, SKOZI KATEREGA VNAŠAMO ZDRAVILO

Razen pri venskem vnosu so med apliciranim zdravilom in sistemskim obtokom prisotne številne bariere, katerih narava je odvisna od organskega sistema. Pri prebavilih je to črevesna sluznica, pri dihalih alveolarna stena, pri koži njene različne plasti. Pri prehajanju preko barrier so pogosto udeleženi transportni sistemi, ki zdravilo lahko prenašajo v eno ali drugo smer.

Peroralni način vnosa zdravil je najbolj pogost in za bolnika najbolj udoben. Večina zdravil se po peroralnem vnosu absorbira v tankem črevesu in najvišjo koncentracijo v krvi doseže po 30 do 60 minutah. Je pa absorpcija pri tem načinu vnosa spremenljiva in odvisna od fizioloških in patoloških dejavnikov, ki jih omenjamo v nadaljevanju. Med zdravilom v črevesu in sistemskim obtokom predstavlja poleg lokalnih barrier oviro tudi prehod skozi jetra.

Vnos zdravil preko pljuč je omejen na pline (inhalacijski splošni anestetiki, kisik); za dostop do sistemske cirkulacije morajo ti preiti alveolarno steno, ki ima veliko absorpcijsko sposobnost. Seveda pa v dihala vnašamo tudi zdravila, ki so namenjena lokalnemu delovanju (v steni bronhijev). Epitelij v bronhialnem sistemu namreč

predstavlja učinkovito bariero za eksogene snovi. Za razliko od bronhialne sluznice pa je nosna sluznica primerna tudi za aplikacijo zdravil, pri katerih želimo doseči sistemske učinke (analogi peptidnih hormonov – GnRH, kalcitonin, antidiuretični hormon ...).

Koža predstavlja učinkovito bariero med zunanjim in notranjim okoljem, kljub temu pa lahko pride preko kože tudi do sistemske absorpcije eksogenih snovi. To je pomembno za aplikacijo nekaterih zdravil (gliceril trinitrat, estradiol, nikotin, morfin – aplikacija z obliži) predstavlja pa tudi možnost absorpcije toksičnih snovi (CCl₄, organska topila, tetraetilsvinec, živo srebro, organofosforni insekticidi, ...)

FIZIOLOŠKI IN PATOLOŠKI PROCESI

Pri vseh mestih vnosa zdravil prekrvljenost organa oz. tkiva pomembno vpliva na obseg in hitrost absorpcije; ta je odvisna od fiziološkega stanja, spremenjena je tudi v patoloških razmerah. Poleg tega je podvržena vplivu raznih zdravil.

Na obseg in hitrost absorpcije iz prebavil poleg prekrvljenosti vplivajo še druge fiziološke razmere v prebavilih:

- prisotnost hrane in drugih zdravil,
- intenzivnost peristaltike
- pH v prebavilih

pri čemer so te lastnosti med sabo povezane.

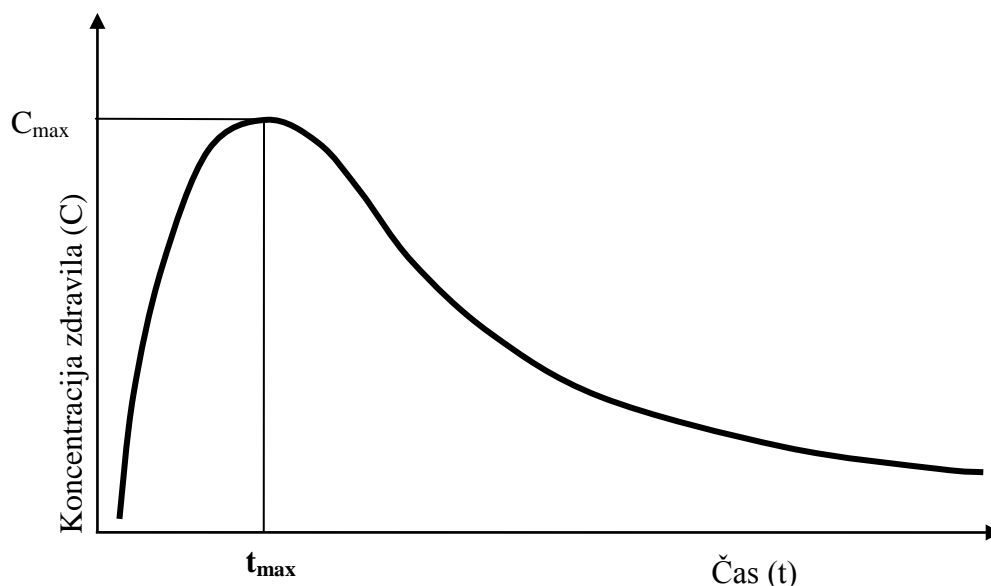
V patoloških razmerah so spremenjene že prej omenjene lastnosti poleg tega pa lahko pride do sprememb sluznice (spremenjena funkcionalnost in absorpcijska površina), do spremenjene sekrecije žlez in žolča in/ali do sprememb črevesne flore.

Pri dihalih vpliva na absorpcijo tudi spremenjena absorpcijska površina (emfizem) in spremenjena dihalna kapaciteta.

Pri patološko spremenjeni koži se lahko absorpcija znatno poveča.

PARAMETRI ABSORPCIJE

Potek plazemske koncentracije zdravila, apliciranega per os v enem odmerku, je prikazan na Sliki F1. Koncentracija zdravila v plazmi v začetku hitro in nato vse počasneje narašča do vrha in nato upada. Velikost vrha koncentracije (C_{max}) in čas, ki je potreben za doseg tega vrha (t_{max}), nam povesta nekaj o tem, kaj se z zdravilom dogaja na poti v sistemski obtok in tudi o njegovi eliminaciji iz organizma. Oba parametra sta pomembna, kadar primerjamo lastnosti originalnega zdravila in njegove kopije (generik).



Slika 2.1: Spreminjanje koncentracije zdravila v plazmi s časom po enkratnem odmerku peroralno vnesenega zdravila.

Legenda:

C_{\max} Vrh koncentracije v plazmi
 t_{\max} Čas, v katerem je dosežen C_{\max}

BIOLOŠKA UPORABNOST

Biološka uporabnost (BU) zdravila je kvantitativno merilo **obsega absorpcije** zdravila in predstavlja delež apliciranega odmerka zdravila, ki v nespremenjeni obliki pride v sistemski krvni obtok.

Biološko uporabnost določamo s pomočjo površine pod krivuljo (**AUC** - *angl. area under the curve*), ki ponazarja odnos med koncentracijo zdravila v plazmi in časom po aplikaciji zdravila v enkratnem odmerku (slika 8).

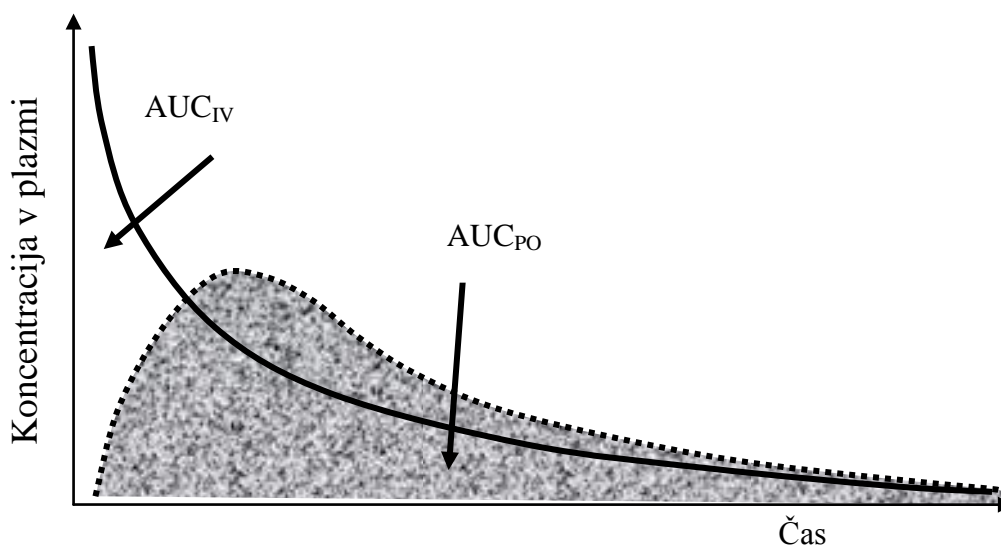
Za določitev BU določimo razmerje med površino pod krivuljo spreminjanja plazemskih koncentracij zdravila s časom, ki jo dobimo po peroralni (oz. intramuskularni, rektalni, ...) aplikaciji zdravila v enkratnem odmerku, in površino pod krivuljo spreminjanja plazemskih koncentracij zdravila s časom, ki jo dobimo po intravenski aplikaciji tega zdravila v enakem enkratnem odmerku (enačba 2.1).

$$BU = \frac{AUC_{PO}}{AUC_{IV}} \quad (2.1)$$

Legenda:

BU biološka uporabnost zdravila
 AUC_{PO} ploščina pod krivuljo, ki ponazarja odnos med koncentracijo zdravila v plazmi in časom po peroralni aplikaciji tega zdravila v enkratnem odmerku

AUC_{IV} ploščina pod krivuljo, ki ponazarja odnos med koncentracijo zdravila v plazmi in časom po intravenski aplikaciji tega zdravila v enkratnem odmerku



Slika 2.2: Spreminjanje koncentracije zdravila v plazmi s časom: po intravenskem vnosu tega zdravila v enkratnem odmerku ter po peroralnem vnosu enakega odmerka.

AUC_{PO} ploščina pod krivuljo, ki ponazarja odnos med koncentracijo zdravila v plazmi in časom po peroralni aplikaciji tega zdravila v enkratnem odmerku

AUC_{IV} ploščina pod krivuljo, ki ponazarja odnos med koncentracijo zdravila v plazmi in časom po intravenski aplikaciji tega zdravila v enkratnem odmerku

Biološka uporabnost ima vrednosti od 0 do 1, pri čemer vrednost 1 predstavlja 100 % absorpcijo. Imenujemo jo tudi **faktor absorpcije (f ali F)** (*angl. fraction absorbed*).

Na biološko uporabnost vplivajo že omenjeni faktorji, ki vplivajo na obseg absorpcije zdravila, pa tudi tisti, ki vplivajo na metabolizem ob prvem prehodu skozi jetra.

O biološki uporabnosti govorimo predvsem pri zdravilih, ki jih dajemo peroralno; je pa pojem uporaben tudi pri drugih načinih aplikacije zdravil (razen, seveda, pri intravenskem).

Biološka uporabnost pri različnih vnosih zdravil:

- pri p.o. vnosu je 5 do 100%
- pri rektalnem vnosu je 30 do 100%
- pri i.m., s.c. in transdermalnem vnosu je 75 do 100%

PORAZDELITEV (distribucija)

Po absorpciji se zdravilo porazdeli po organizmu. Na porazdelitev zdravila vplivajo lastnosti bolnika (starost, spol, stanje, konstitucija telesa), fizikalno-kemične lastnosti zdravilne učinkovine (lipidotopnost, velikost molekule, pKa), lastnosti tkiva (razlike v lastnostih med maščevjem, parenhimom, mišičjem, kostnino, velikost tkiva oz. organa ...), telesne pregrade (npr. placenta, krvno-možganska pregrada) ter fiziološki in patološki procesi (npr. prekrvljenost, pretok, pH, vnetje) v organizmu. Nekatera zdravila se v velikem obsegu vežejo na proteine v plazmi (npr. acetilsalicilna kislina), zato na njihovo porazdelitev močno vpliva plazemska koncentracija albumina, ali pa se kopičijo v posameznih tkivih (npr. tetraciklini v kosteh in zobeh). Porazdelitev zdravila vpliva na njegov čas delovanja in na nastanek morebitnih depojev, iz katerih se lahko kasneje učinkovina sprošča.

Obseg porazdelitve zdravila določamo z **volumnom porazdelitve (V_d)** zdravila. Volumen porazdelitve zdravila je tisti navidezni volumen, v katerem bi se porazdelilo zdravilo, da bi bila celotna količina absorbiranega zdravila v njem enakomerno porazdeljena, in sicer v koncentraciji, ki je enaka koncentraciji tega zdravila v plazmi. Volumen porazdelitve zdravila določamo s pomočjo razmerja med celotno količino absorbiranega zdravila in koncentracijo tega zdravila v plazmi (enačba 2.2).

$$V_d = \frac{BU \cdot D}{C_0} = \frac{Q}{C_0} \quad (2.2)$$

Pri tem je V_d - volumen porazdelitve zdravila, BU - biološka uporabnost zdravila, D - odmerek zdravila, C_0 - začetna koncentracija zdravila v plazmi (v času 0), Q - celotna količina absorbiranega zdravila

Zdravila, ki se v velikem obsegu kopičijo v predelkih izven plazme (sem sodi tudi vezava na proteine v plazmi), imajo lahko večji V_d , kot je celotni volumen telesnih tekočin.

PRESNOVA (metabolizem)

Vneseno zdravilo predstavlja tujek v telesu, zato ga poskuša organizem čim prej odstraniti iz telesa. Iz organizma se najlažje izločajo vodotopne snovi, zato pri presnovi nastajajo čim bolj vodotopni metaboliti.

Presnovne reakcije potekajo predvsem v jetrih, lahko pa potekajo tudi v prebavilih, pljučih, koži in plazmi (npr. hidroliza). Na presnovo vplivajo lastnosti bolnika, kot so njegov genotip, starost, razvade in bolezni. Poleg tega na presnovo vplivajo tudi fizikalno-kemijske lastnosti zdravila ter indukcija in/ali inhibicija presnovnih encimov.

Faze metabolizma

Presnovne reakcije potekajo večinoma v dveh fazah:

1. v I. fazi potekajo reakcije razgradnje ali katabolične reakcije. Sem spadajo oksidacije, redukcije, hidrolize, dealkilacije, deaminacije ipd. Produkti, ki nastanejo, so pogosto bolj

reaktivni in lahko tudi bolj toksični. Povečana reaktivnost produktov I. faze je hkrati priprava molekule na II. fazo presnove. Najpogostejše reakcije v tej fazi so oksidacije. Katalizirajo jih :

- encimi iz družin citokrom P450 (CYP) oksidaz. Poleg jetrnih celic se ti encimi nahajajo tudi v drugih tkivih (osrednjem živčevju, koži...). Udeleženi so pri biosintezi endogenih sestavin organizma kot npr. steroidov, žolčnih kislin, eikozanoidov, kot tudi pri presnovi ksenobiotikov. Za slednje velja majhna selektivnost za substrat, zato je veliko možnosti za kompeticijo med različnimi substrati in CYP oksidazami. Za encime družin CYP oksidaz velja tudi možnost indukcije in inhibicije, ki so skupaj s kompeticijo vir mnogih interakcij med zdravili. Znani induktorji CYP oksidaz so barbiturati, rifampicin, omeprazol, fibrati, pa tudi etanol. Po drugi strani mnoge snovi zavirajo metabolizem v jetrih, npr. cimetidin, imipramin, kotrimoksazol, metronidazol, amjodaron, ciprofloksacin. Metabolne encime zavira tudi sok grenivke. Za encime CYP oksidaz je značilna velika variabilnost porazdelitve izoencimov, ki je posledica polimorfizma genov med posamezniki in/ali rasami. Poleg encimov CYP katalizirajo oksidacije tudi
- drugi encimi: alkohol-dehidrogenaza (etanol), ksantin-oksidaza (6-merkaptopurin), monoamin-oksidaza (biološko aktivni amini: noradrenalin, adrenalin, serotonin idr.).

2. Če nastali produkt še vedno ni dovolj vodotopen, sledi II. faza metabolizma, za katero so značilne anabolične (sintezne) reakcije. Najpogosteje so to konjugacije, pri katerih nastanejo konjugati z glukuronsko kislino (UDP-glukuronoziltransferaza), z glutationom (glutation-S-transferaza), z žvepleno kislino (sulfotransferaza), z očetno kislino (N-acetiltransferaza), z metilno skupino (tiopurin-metiltransferaza). Konjugati so običajno farmakološko neučinkoviti in bolj vodotopni, kar olajša njihovo izločanje skozi ledvice.

Mnoga zdravila pri ponavljajočih odmerkih povečujejo aktivnost tako mikrosomalnih oksidaz kot tudi konjugacijskih encimov (npr. rifampicin, karbamazepin). Ta učinek imenujemo indukcija, in je posledica povečane sinteze encimov ali pa upočasnjene razgradnje encimov. Indukcija pospeši razgradnjo, lahko pa tudi poveča toksičnost zdravil, pri katerih so metaboliti I faze toksični. Obratno lahko nekatera zdravila zavirajo aktivnost encimov, in podaljšajo zadrževanje zdravila v organizmu.

Metabolizem prvega prehoda

Poseben pomen pri presnovi zdravil ima t. i. **metabolizem prvega prehoda**, tj. razgradnja zdravila, še preden le-to dospe v sistemski krvni obtok. Metabolizem prvega prehoda lahko poteka že v celicah črevesne sluznice, predvsem pa poteka pri prvem prehodu skozi jetra. Zdravila, ki se v velikem obsegu razgradijo, še preden dospejo v sistemski krvni obtok, so: acetilsalicilna kislina, nitroglicerol, levodopa, lidokain, metoprolol, morfin idr. Metabolizem prvega prehoda je pomemben, ker lahko močno zmanjša biološko uporabnost zdravila. Zaradi tega so potrebni večji odmerki, zaradi individualne variabilnosti v obsegu metabolizma pa variira tudi biološka uporabnost takega zdravila. Nekaterih zdravil zaradi majhne biološke uporabnosti ne moremo uporabljati peroralno in moramo uporabiti druge poti vnosa zdravila.

Vrste metabolitov

Metabolizem je prvenstveno namenjen pretvorbi snovi v vodotopno obliko, ki se lahko izloči skozi ledvice. Pri tem pa se pri zdravilih ponavadi spremeni tudi njihov učinek.

1. V večini primerov pri presnovi nastanejo metaboliti, ki so brez učinka.
2. V nekaterih primerih se farmakodinamični profil zdravila pri presnovi spremeni. Takšen primer je acetilsalicilna kislina, ki ima protivnetni in antitrombotični učinek. Po hidrolizi nastane iz nje salicilna kislina, ki ima prav tako protivnetni učinek, nima pa antitrombotičnega učinka.
3. Farmakodinamični učinek lahko po presnovi ostane enak ali podoben. Takšen primer so benzodiazepini, pri katerih imajo mnogi učinkovite metabolite, ki delujejo še potem, ko izvorna spojina že povsem izgine iz telesa (npr. diazepam in njegova presnovka nordiazepam in oksazepam). Učinkovit je tudi morfin-6-glukuronid, ki je metabolit morfina.
4. Metabolit je lahko tudi toksična spojina, npr. trifluoroocetna kislina, ki je metabolit halotana, fluorid, ki je metabolit metoksiflurana, akrolein, ki je metabolit ciklofosfamida. Včasih pride do nastanka toksičnih metabolitov šele v primeru, ko je prekoračen dovoljeni odmerek, in se zdravilo prične presnavljati po drugih encimskih poteh. Takšen toksičen metabolit je N-acetil-p-benzokinon imin, ki nastane pri prekomernem odmerjanju paracetamola.
5. V nekaterih primerih postane spojina farmakološko učinkovita šele po presnovi snovi, ki jo vnesemo v telo. V takem primeru govorimo o vnosu pred-zdravila, pri katerem izkoristimo telesu lastne presnovne procese, ki pretvorijo spojino v metabolit, ki ima farmakodinamične učinke.

Entero-hepatično kroženje

Različni hidrofilni konjugati, predvsem glukuronidi, se koncentrirajo v žolču in se skupaj z njim izločajo v črevo. V črevesu hidrolizirajo, sproščena učinkovina pa se ponovno absorbira. Ta pojav imenujemo entero-hepatično kroženje. Posledica takšnega kroženja je:

- nastanek rezervoarja učinkovine, ki kroži in predstavlja pomemben delež celokupne količine učinkovine v organizmu
- podaljšan čas delovanja zdravila.

Primeri takšnih snovi sta morfin in etinilestradiol.

IZLOČANJE (ekskrecija) oz. ODSTRANJEVANJE (eliminacija)

Odstranjevanje (eliminacija) zdravila in njegovih metabolitov iz telesa poteka na več načinov: Hidrofilna zdravila se izločajo preko ledvic, lipofilna, ki se v ledvicah slabo izločajo (vezava na plazemske beljakovine, difuzija iz ledvičnih tubulov nazaj v sistemski obtok) pa so podvržena biotransformaciji, ki iz njih naredi bolj vodotopne metabolite; ti se hitreje izločajo preko ledvic. Številni metaboliti zdravil se izločajo z žolčem, kjer pa so pogosto podvrženi spremembam v črevesu in ponovni absorpciji. Tako lahko zaključimo, da so glavni organ za odstranjevanje zdravil iz organizma ledvice, pomembna so tudi jetra s svojo biotransformacijsko in sekretorno vlogo. Pri inhalacijskih splošnih anestetikih so pomemben organ za eliminacijo pljuča. Izločanje zdravil v mleku je bolj kot za mater, pomembno za dojenčka. Izločanje s slino in znojem je bolj kot za kinetiko zdravil pomembno iz estetskih razlogov (česen). Eliminacija se začne takoj ob vnosu zdravila v telo.

FARMAKOKINETSKI MODELI IN PARAMETRI .

Kvantitativno merilo **splosnosti izločanja** zdravila je **očistek** ali **klirens (CI)** (*angl. clearance*) zdravila. Ker so ledvice najpomembnejši organ za izločanje zdravil in ker je bil klirens najprej opredeljen za ledvice, si pogledjmo definicijo ledvičnega klirensa: To je volumen plazme, ki vsebuje količino zdravila, ki se v enoti časa izloči preko ledvic. Izračunamo ga s pomočjo enačbe 2.3:

$$Cl_{ren} = \frac{C_u \cdot V_u}{C_p} \quad (2.3)$$

Cl_{ren} - ledvični klirens, C_u in C_p koncentracija zdravila v urinu oz. v plazmi in V_u pretok urina

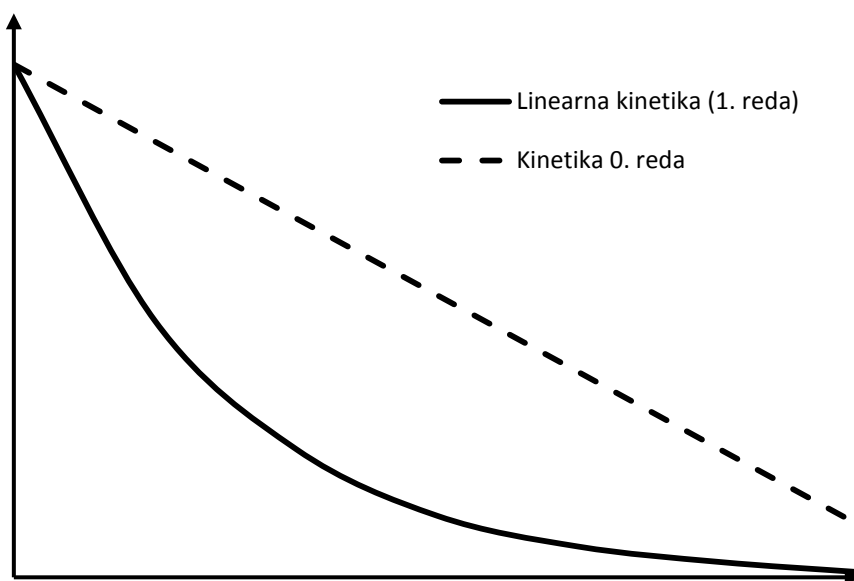
Za vsakega od organov, ki pomembno prispevajo k eliminaciji zdravila, lahko izračunamo klirens. Poleg ledvičnega pogosto govorimo o jetrnem klirensu (Cl_{hep}), ki tudi pomembno prispeva k celokupnemu klirensu (Cl_{tot}), ki je opredeljen kot volumen plazme, ki se v enoti časa popolnoma očisti določene snovi, ne glede na pot eliminacije. Cl_{tot} je vsota klirensov organov, udeleženih pri eliminaciji zdravila, in je mera za hitrost eliminacije zdravila iz organizma:

$$\text{Hitrost eliminacije zdravila} = C_p \times Cl_{tot} \quad (2.4)$$

Klirens je farmakokinetški parameter, ki ni odvisen od modela, s katerim opisujemo farmakokinetiko zdravila.

RED FARMAKOKINETSKIH PROCESOV

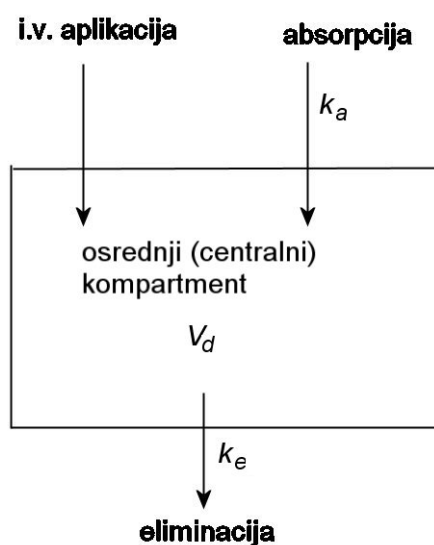
Pri analizi farmakokinetških procesov se večinoma ukvarjamo z upadanjem koncentracije zdravila v plazmi, saj je ta proces precej bolj dostopen analizi kot naraščanje njegove koncentracije v teku absorpcije. Večina farmakokinetških procesov je takih, da je hitrost upadanja koncentracije zdravila v plazmi sorazmerna njegovi koncentraciji; v teh primerih govorimo o kinetiki 1. reda ali o linearni kinetiki. Funkcija, ki opisuje upadanje koncentracije zdravila pri tej kinetiki, je eksponentna, prikazana v enačbi 2.6 in naslednjih enačbah. Poznamo tudi kinetiko 0 (ničelnega) reda, kjer je hitrost upadanja koncentracije zdravila neodvisna od njegove koncentracije, torej konstantna (n.pr. etanol). V tem primeru je funkcija linearna. Vrsta kinetike je lahko odvisna tudi od koncentracije zdravila v plazmi: pri nižjih koncentracijah gre za kinetiko 1. reda (linearno kinetiko), pri visokih koncentracijah pa lahko pride do zasičenja mehanizmov eliminacije, hitrost eliminacije je v takem primeru neodvisna od koncentracije zdravila (kinetika 0. reda). (Slika 2.3)



Slika 2.3: Prikaz upadanja koncentracije zdravila (ordinatna os) v času (abscisna os) pri kinetiki 1. reda (linearna kinetika) in pri kinetiki 0. reda.

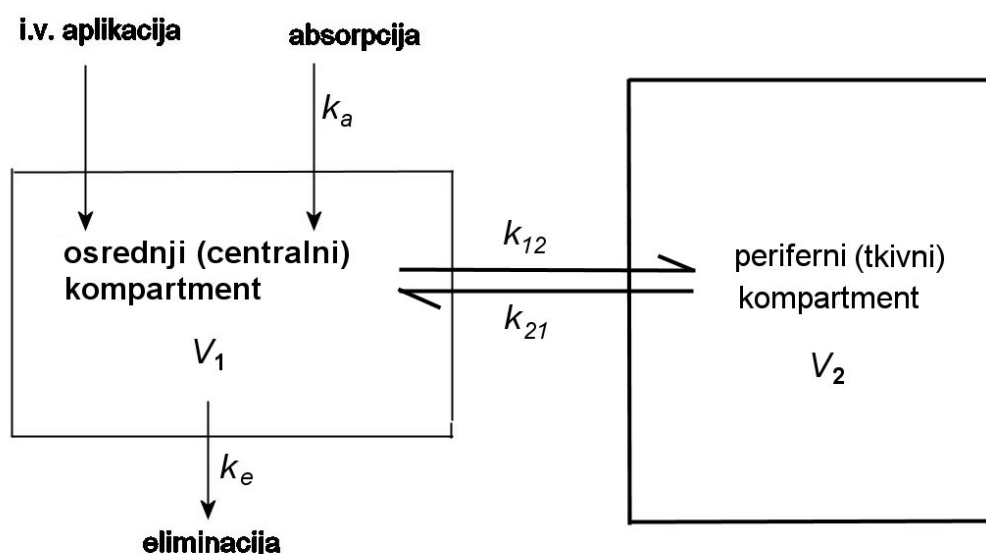
FARMAKOKINETSKI MODELI

Za lažjo interpretacijo farmakokinetičnih procesov uporabljamo farmakokinetične modele, s katerimi ponazorimo dogajanje v organizmu. Najbolj preprost je enoprostorski (enokompartmentni) model; prikazan je v Sliki 2.4. Zdravilo vstopa s procesom absorpcije ali neposredno (ob intravenskem injiciranju) v osrednji prostor (kompartiment), v katerem se relativno hitro enakomerno porazdeli, tako da je njegova koncentracija v celotnem prostoru enaka. Ta osrednji kompartiment lahko ustreza anatomskemu kompartmentu (npr. plazma) ni pa to nujno, če zdravilo hitro prehaja v določene predele intersticija. Iz osrednjega kompartmenta se zdravilo s procesom eliminacije odstranjuje.



Slika 2.4: Enoprostorski (enokompartmentni) model. Zdravilo lahko vnesemo v osrednji kompartment direktno (i.v. injiciranje) ali vanj vstopa s procesom absorpcije. Iz osrednjega kompartmenta se zdravilo odstranjuje s procesi eliminacije. k_a in k_e konstanta hitrosti absorpcije oz. eliminacije, V_d volumen porazdelitve.

Pri številnih zdravilih pa njihove farmakokinetike ni mogoče opisati s tem modelom in je treba uporabiti model več kompartmentov, za večino zdravil zadoščata dva. Dvokompartentni model je prikazan na Sliki 2.5.



Slika 2.5: Dvoprostorski (dvokompartentni) model. Zdravilo vstopa v osrednji kompartment in se iz njega tudi eliminira. Iz osrednjega kompartmenta pa prehaja v periferni kompartment in iz njega nazaj v osrednjega. k_a in k_e konstanta hitrosti absorpcije oz. eliminacije, V_1 volumen osrednjega kompartmenta, V_2 volumen perifernega kompartmenta, k_{12} in k_{21} konstanta hitrosti prehajanja iz osrednjega v periferni oz. iz perifernega v osrednji kompartment.

SPREMINJANJE PLAZEMSKÉ KONCENTRACIJE ZDRAVILA PRI ENOPROSTORSKEM MODELU

Funkcija, ki opisuje hitrost upadanja koncentracije zdravila pri kinetiki 1. reda, v enoprostorskem modelu, je prikazana v enačbi 2.5:

$$\frac{dC_p}{dt} = -k_e C_p \quad (2.5)$$

iz tega lahko ob omejitvi pogojev in z integriranjem izvedemo:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e t} \quad (2.6)$$

Pri tem je C_p – koncentracija zdravila v plazmi, C_0 - začetna koncentracija v plazmi, C_t – koncentracija v plazmi v času t , k_e – konstanta hitrosti eliminacije.

Z logaritmiranjem dobimo:

$$\ln C_t = \ln C_0 - k_e t \quad (2.7)$$

Za čas, v katerem pade koncentracija zdravila v plazmi na polovico (razpolovni čas zdravila - $t_{1/2}$), velja:

$$\ln\left(\frac{C_0}{2}\right) = \ln C_0 - k_e t \quad (2.8)$$

in:

$$\ln C_0 - \ln 2 = \ln C_0 - k_e t_{1/2} \quad \text{in} \quad t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{0,693}{k_e} \quad (2.9)$$

Farmakokinetični parameter $t_{1/2}$ se uporablja veliko pogosteje kot konstanta hitrosti eliminacije.

Iz enačb 2.2, 2.4, 2.5 in 2.9 lahko izvedemo povezavo med celokupnim klirensom (Cl_{tot}), volumnom porazdelitve zdravila (V_d) in razpolovnim časom ($t_{1/2}$):

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_d}{Cl_{tot}} \quad (2.10)$$

Podobne relacije kot za eliminacijo zdravila veljajo za njegovo absorpcijo, le da je tam koncentracijo zdravila na mestu absorpcije in konstanto hitrosti absorpcije praktično nemogoče določiti. Tudi pri procesih absorpcije gre večinoma za kinetiko 1. reda.

$$\frac{dC_{pr}}{dt} = -k_a \cdot C_{pr} \quad (2.11)$$

kjer je: C_{pr} koncentracija zdravila na mestu absorpcije (prebavila), k_a konstanta hitrosti absorpcije.

Spreminjanje koncentracije zdravila v plazmi po peroralni aplikaciji je rezultanta dveh procesov, tistega ob absorpciji (enačba 2.11) in in ob eliminaciji zdravila (enačba 2.6):

$$\frac{dC_p}{dt} = k_a \cdot C_{pr} - k_e C_p \quad (2.12)$$

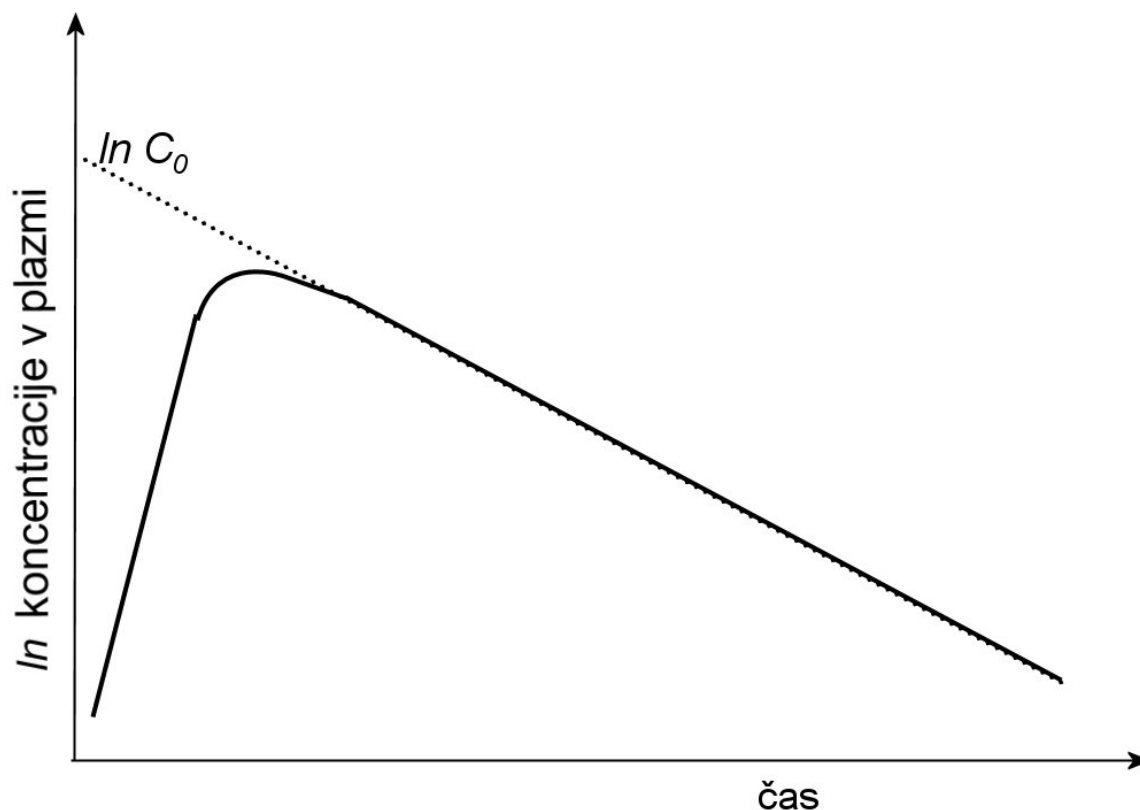
pri tem je C_{pr} koncentracija zdravila v prebavilih, k_a in k_e pa konstanta hitrosti absorpcije oz. eliminacije.

Z integriranjem funkcije 2.12 dobimo funkcijo, ki opisuje spreminjanje koncentracije zdravila v plazmi po peroralni aplikaciji:

$$C_p = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_e} \left(e^{-k_e t} - e^{-k_a t} \right) \quad (2.13)$$

C_p je koncentracija v plazmi v času t , C_0 je začetna koncentracija zdravila v plazmi, opredeljena z odmerkom in volumnom distribucije (enačba 2.3), k_a in k_e pa konstanta hitrosti absorpcije oz. eliminacije.

C_0 lahko določimo tudi z ekstrapolacijo padajočega dela krivulje v grafu na sliki 2.1 na ordinatno os, če na ordinatni osi uporabimo logaritemsko skalo (Slika 2.6)



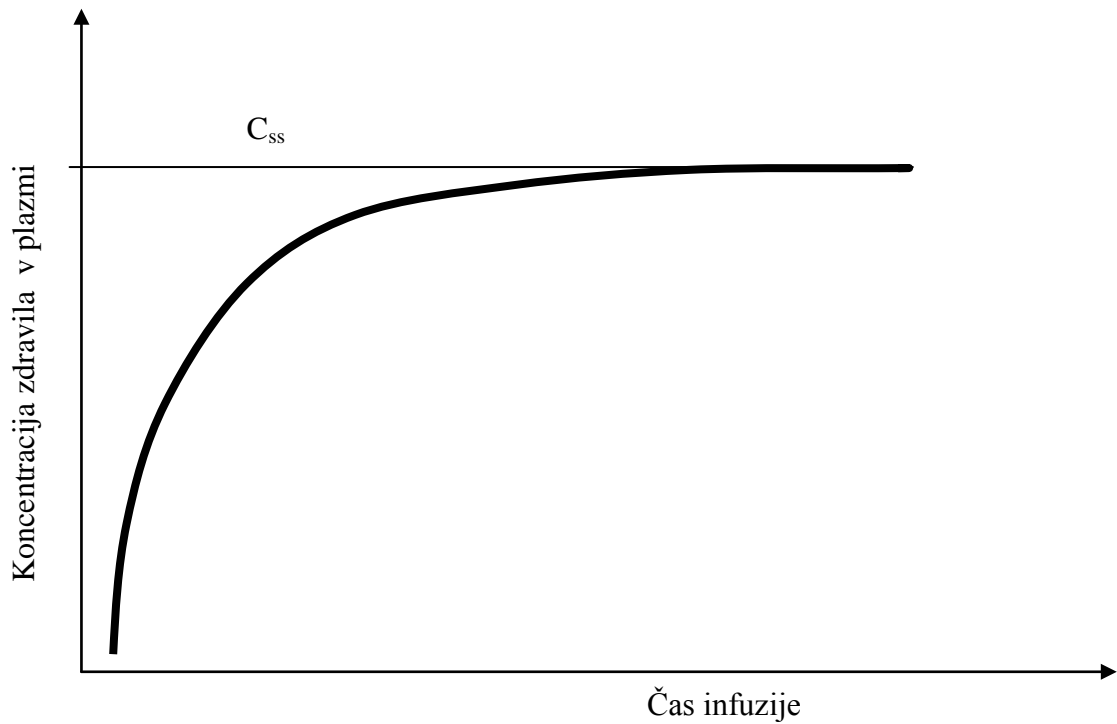
Slika 2.6: Časovni potek plazemske koncentracije zdravila, danega per os. Določitev presečišča descendentnega dela krivulje z ordinatno osjo (ekstrapolacija na ordinatno os). Pri intravenski aplikaciji je to začetna koncentracija zdravila oz. koncentracija v času 0 (C_0).

Enakomerna intravenska infuzija zdravila

Če v organizem intravensko infundiramo zdravilo s konstantno hitrostjo (v mol/min), njegova koncentracija v plazmi eksponentno narašča, saj obenem poteka eliminacija zdravila (ta je pri kinetiki 1. reda eksponentna funkcija), do neke ravnotežne koncentracije (C_{ss} , ss – steady state), ko postaneta hitrost vnosa in eliminacije enaki. Časovni potek koncentracije zdravila v plazmi v takem primeru je prikazan na sliki 2.8. Koncentracija zdravila v plazmi ob določenem času (C_t) po začetku infuzije je ponazorjena z enačbo 2.14.

$$C_t = C_{ss} (1 - e^{-k_e t}) \quad (2.14)$$

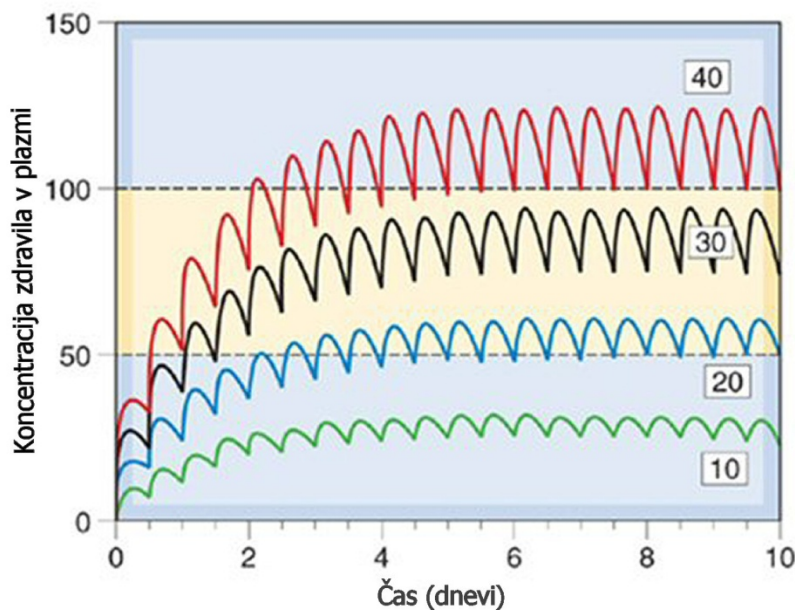
pri čemer je C_t koncentracija zdravila po določenem času od začetka infuzije, C_{ss} koncentracija zdravila v ravnotežju in k_e konstanta hitrosti eliminacije.



Slika 2.7 Časovni potek koncentracije zdravila v plazmi ob infuziji zdravila s konstantno hitrostjo. C_{ss} koncentracija zdravila v plazmi ob ravnotežju. Čas, potreben za doseg ravnotežne koncentracije, je $3 - 5 t_{1/2}$.

Večkratna peroralna aplikacija zdravila

Kadar zdravilo dajemo v enakomernih časovnih presledkih (ki morajo biti krajši kot $3 t_{1/2}$), je potek koncentracije podoben, kot tisti na sliki 2.7, le da v tem primeru koncentracija zdravila niha ob koncentraciji, prikazani na Sliki 2.7. Potek koncentracije zdravila v plazmi pri večkratnem dajanju je prikazan na Sliki 2.8.



Slika 2.8 Časovni potek koncentracije zdravila v plazmi pri ponavljajočih se različnih peroralnih odmerkih (10, 20, 30 40) zdravila. Interval dajanja je pri vseh odmerkih enak.

Namen vaje

Uporaba farmakokinetičnih parametrov V_d , Cl , $t_{1/2}$, C_{max} , C_o , AUC , k_e in spoznavanje odnosov med posameznimi parametri.

Izvedba vaje

Po kratkem teoretičnem uvodu študentje dobijo naloge, pri katerih se vsaj eden od farmakokinetičnih parametrov spreminja. Vsak študent bo eno izmed nalog predstavil pred tablo in potem pravilnost preveril v vnaprej pripravljeni excelovi datoteki. Ob vsakem vprašanju oz. odgovoru asistent na vaji razloži in pokomentira pravilen odgovor. Vaja je interaktivna, kjer je množica pestrih vprašanj neskončna.

Premisli

Kdaj in zakaj se pri zdravljenju farmakokinetični parametri spreminjajo?

Ali na spremembo parametrov vplivajo zdravila, zdravnik in/ali bolnik?

V kateri veji medicine je potrebno še posebej paziti na farmakokinetične parametre?