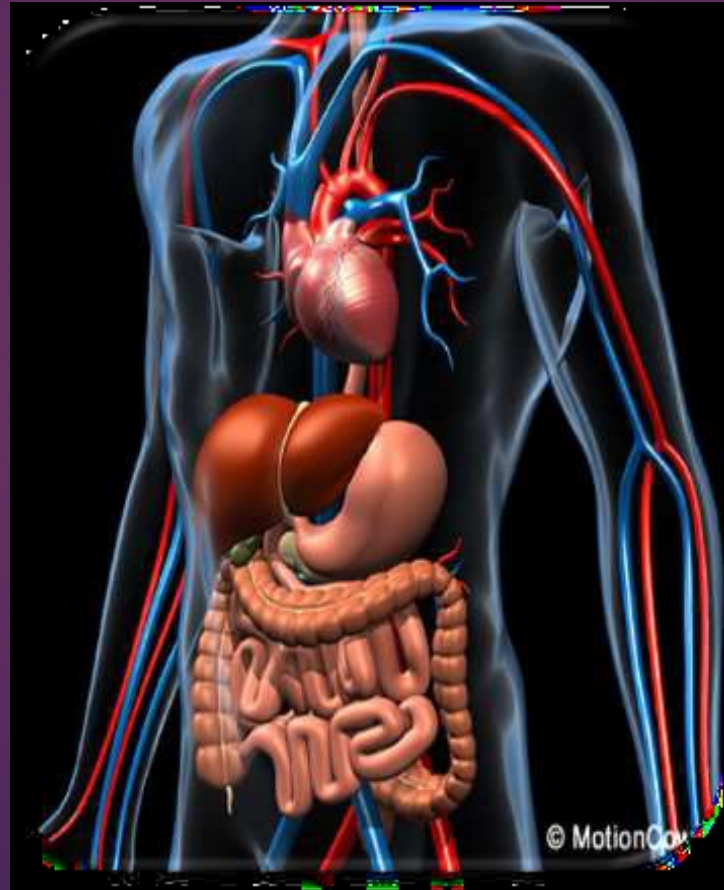


# FARMAKOKINETIKA



Dr Ivana Milićević

# ŠTA JE FARMAKOKINETIKA ?

- ▶ Farmakokinetika - „delovanje organizma na lek“
- ▶ Obuhvata kretanje leka kroz organizam do mesta svog dejstva, metabolizma i izlučivanja.

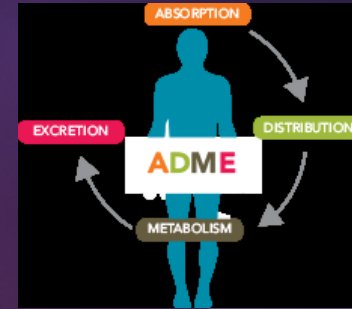
# ZNAČAJ FARMAKOKINETIKE

- ▶ Farmakokinetičkim ispitivanjem lekova dobijaju se kvantitativni podaci o dinamici apsorpcije, raspodele (distribucije), metabolizma i izlučivanja lekova.
- ▶ Ovi procesi u velikoj meri određuju serumske koncentracije leka, početak, maksimalni efekat i trajanje dejstva leka, terapijske i neželjene efekte i druge važne aspekte terapije lekovima.
- ▶ Ovi podaci imaju odlučujući uticaj na podešavanje doza i režim doziranja lekova.

# BIOLOŠKA ISKORISTLJIVOST LEKOVA

- ▶ Biološka iskoristljivost lekova je termin koji označava frakciju (procenat) leka koji dospe do sistemske cirkulacije.
- ▶ Ona zavisi od fizioloških činilaca (varijacije u apsorpciji i razgradnja prilikom apsorpcije u zidu creva i jetri), farmakoloških karakteristika leka (veličina čestica leka, izbor rastvarača i drugih pomoćnih supstanci i dr. ) i puteva primene leka.
- ▶ Može varirati kod istih lekovitih preparata ali od drugog proizvođača, ali i od istog proizvođača, druga serija proizvodnje.
- ▶ Bitna kod lekova koji se precizno doziraju (antikoagulantni lekove, antikonvulzivi, kardiotonici i dr.) jer razlika u bioiskoristljivosti može imati ozbiljne posledica.
- ▶ Biološka iskoristljivost leka primenjenog I.V. je 100%.

# FARMAKOKINETIKA



III/4

## 1. APSORPCIJA

Kako lek dospeva sa mesta primene do krvotoka?

## 2. DISTRIBUCIJA

Kako se lek kreće unutar tela do različitih tkiva/organa?

## 3. METABOLIZAM

Kako se lek transformiše – inaktivira?

## 4. ELIMINACIJA

Kako se lek uklanja iz tela?

# APSORPCIJA





# APSORPCIJA LEKOVA

- ❖ Apsorpcija lekova označava njihov prelazak iz spoljašnje sredine u krvnu cirkulaciju.
- ❖ Početak delovanja leka je u velikoj meri određen brzinom apsorpcije leka.
- ❖ Brzina i stepen apsorpcije zavise od brojnih faktora: dozni oblik, način primene, brzine krvotoka i puta primene, gastrointestinalne funkcije, prisustva hrane ili drugih lekova, i dr.
- ❖ Osobine lekova koje najviše utiču na stepen apsorpcije su liposolubilnost i jonizovanost tj. razloženost na jone.
- ❖ Liposolubilni i nejonizovani molekuli lekova se resorbuju brže, a hidrosolubilni i jonizovani sporije.

# MEHANIZMI APSORPCIJE

- ❑ U najvećoj meri apsorpcija se odvija procesom DIFUZIJE kroz ćelijske membrane (liposolubilni lekovi).
- ❑ U manjoj meri FILTRACIJOM kroz pore na membrani ćelija (joni i manji molekuli hidrosolubilnih lekova). Manji broj lekova apsorbuje se i **AKTIVNIM TRANSPORTOM** tj. uz pomoć specifičnog nosača koji prevodi lek kroz biološke membrane (apsorpcija gvožđa – sistem apoferitin – feritin, metil – dopa i dr.)



# APSORPCIJA SA SLUZOKOŽE USTA

- Kod lekova koji se aplikuju sublingvalno i bukalno.
- Apsorpcija je brza i zaobilazi se jetra, jer lekovi preko sistema gornje šuplje vene dospevaju direktno u sistemsku cirkulaciju.
- Preduslov za ovaj vid apsorpcije je da lek bude liposolubiln (primer – nitriglicerol).

# APSORPCIJA IZ ŽELUCA

- ❑ Na ovaj način se apsorbuje zaista mali broj lekova, jer se lekovi u njemu zadržavaju jako kratko.
- ❑ Najviše se mogu apsorbovati alkohol, salicilati, barbiturati.
- ❑ Lekovi u tečnom obliku se resorbuju brže, nego čvrsti lekoviti oblici, jer oni prvo moraju da se raspadnu, a za to je potrebno 15-20 min. (za to vreme oni su već stigli do tankog creva).

# APSORPCIJA IZ TANKOG CREVA

- ❑ Najveći broj lekova unetih oralnim putem apsorbuje se na ovaj način.
- ❑ Tanka creva se odlikuju veoma velikom apsorpcionom površinom i odličnom prokrvljenošću (lekovi se apsorbuju u prva 1-2 m creva).
- ❑ Na apsorpciju lekova iz tankog creva utiču mnogi faktori:
  - brzina pražnjenja želuca;
  - brzina peristaltike tankog creva;
  - hrana može značajno uticati na apsorpciju.

# APSORPCIJA IZ REKTUMA

- ❑ **Odvija se u donje dve trećine rektuma.**
- ❑ **Lek preko donje i srednje hemoroidalne vene, direktno odlazi u sistem donje šuplje vene i na taj način se zaobilazi jetra.**
- ❑ **Na ovaj način se koriste lekovi koji iritativno deluju na sluzokožu želuca, ako lek iz nekog razloga ne može da se da peroralno (npr. paracetamol supozitorije kod dece koja povraćaju) ili ako se želimo da zaobiđemo jetru.**

# APSORPCIJA IZ POTKOŽNOG I MIŠIĆNOG TKIVA

- ▶ **Odvija se preko kapilara koji imaju velike pore.**
- ▶ **Brzina apsorpcije zavisi od brzine krvotoka u tkivu i rastvorljivosti leka.**
- ▶ **Često se lekovi za subkutanu i intramuskularnu primenu namerno pripreme tako da je apsorpcija leka jako usporena, kao bi se dugo vremena održavale dovoljne koncentracije leka u krvi, to su tzv. depo – preparati (benzatin - penicilin).**

# TRANSDERMALNA APSORPCIJA

- ▶ **Transdermalna apsorpcija se odvija preko kože koja se može smatrati velikom lipidnom membranom i samo liposolubilni lekovi mogu se apsorbovati na ovaj način.**
- ▶ **Na ovaj način izbegava se da lek odmah prođe kroz jetru, čime se produžava život lekova koji se u jetri brzo metabolišu.**

# APSORPCIJA PREKO RESPIRATORNOG TRAKTA

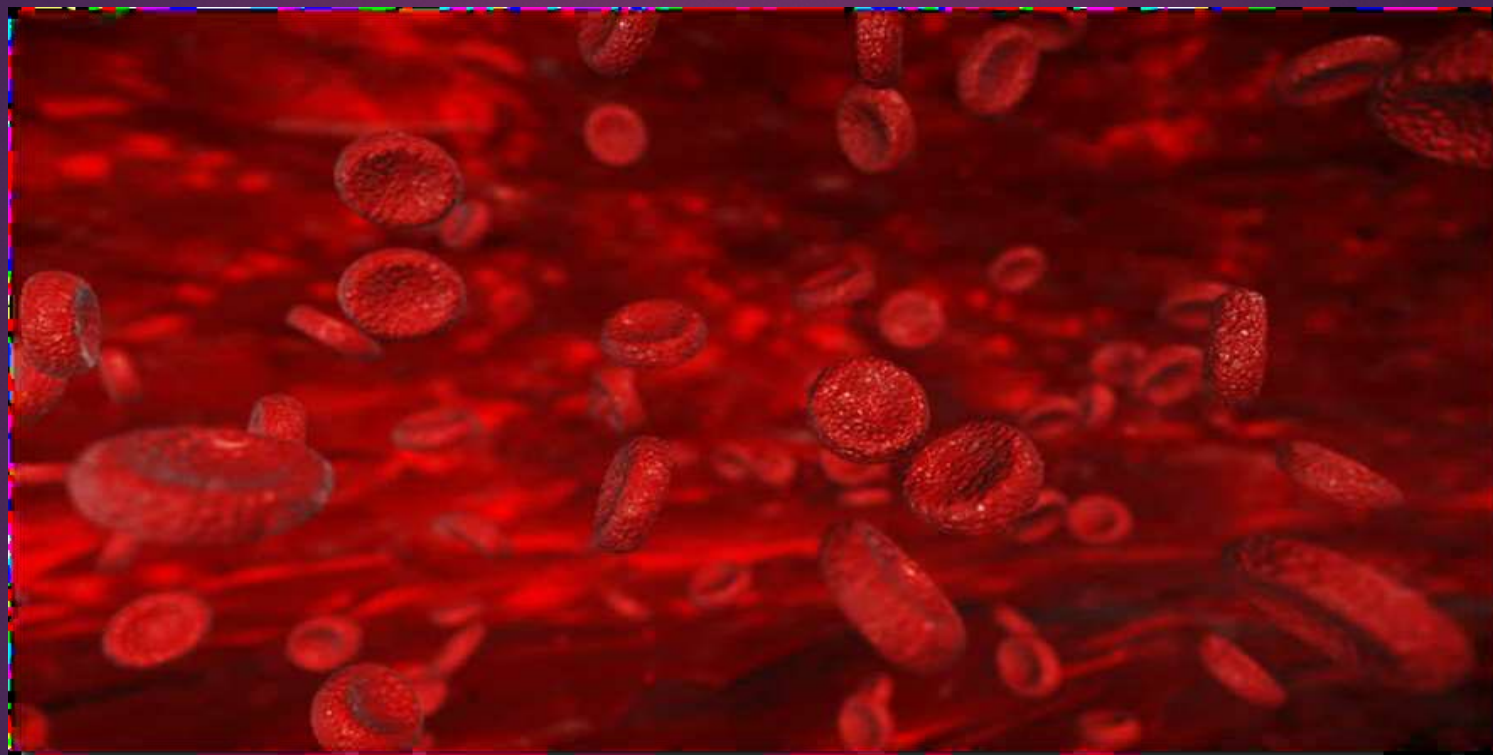
- ▶ Apsorpcija preko respiratornog trakta je veoma brza jer je resorptivna površina alveolarne membrane velika oko  $70 \text{ m}^2$ , a njena debljina svega  $0,2 \text{ }\mu\text{m}$ .
- ▶ Teško se kontroliše, pa postoji opasnost od predoziranja.

# KAKO MOŽEMO ZAobići APSORPCIJU?

- ▶ AKO LEK PRIMENJUJEMO KAO INTRAVENSKU INJEKCIJU ILI INFUZIJU!

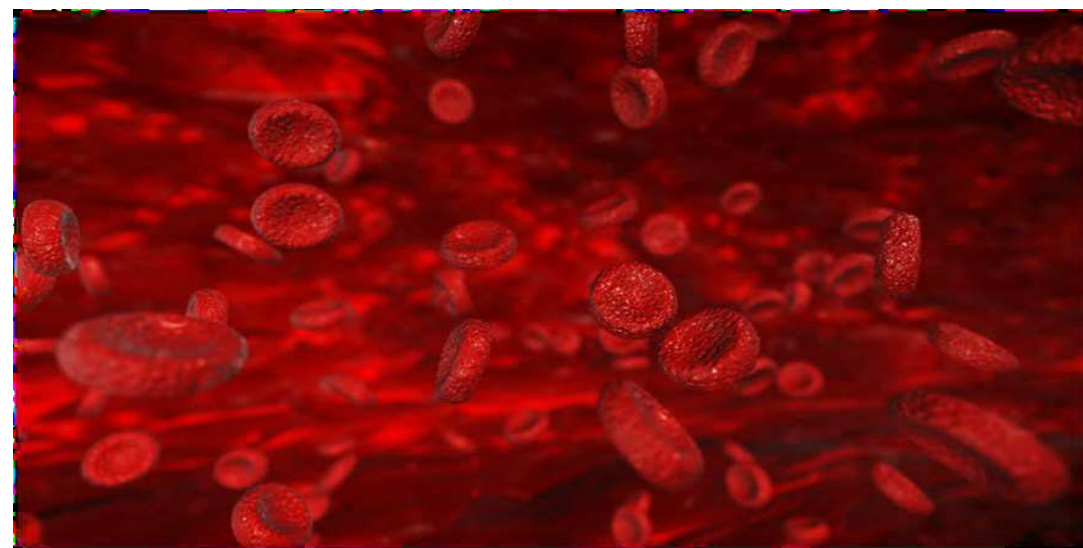


# DISTRIBUCIJA



# DISTRIBUCIJA (RASPODELA) LEKOVA

- ▶ Distribucija je kretanje leka unutar tela. Lek se iz krvi distribuira u tkiva, gde ostvaruje svoj efekat.
- ▶ Na distribuciju lekova utiču :
  - a) regionalna cirkulacija krvi
  - b) hemijske osobine leka
  - c) liposolubilnost leka
  - d) vezivanje za proteine plazme
  - e) vezivanje za tkiva



# DISTRIBUCIJA (RASPODELA) LEKOVA

- a) **Regionalna cirkulacija krvi** čini da se posle apsorpcije lek najviše raspodeljuje u organe koji dobijaju najviše krvi (srce, jetra, bubrezi). Kasnije se vrši preraspodela u zavisnosti od osobina samog leka. Distribucija u druge unutrašnje organe, mišićno, masno tkivo i kožu znatno je sporija.
- b) **Hemijske osobine leka** – kiselost odnosno alkalnost su od odlučujućeg uticaja da li će se lekovi zadržati u telesnim tečnostima ili će se u većoj meri vezati za tkiva.
- c) **Rastvorljivost u mastima** – liposolubilni lekovi (anestetici, analgetici, neuroleptici) se ravnomerno raspodeljuju po svim tkivima, dobro prodiru u CNS i druge organe i ispoljavaju težnju da se zadržavaju u masnom tkivu. Lako dospevaju u jetru, gde se metabolišu i izlučuju u obliku metabolita.

# DISTRIBUCIJA (RASPODELA) LEKOVA

- ▶ **Vezivanje za proteine plazme** je važan faktor u distribuciji lekova.
- ▶ Većina lekova se vezuje za proteine plazme, najčešće albumine (nosači).
- ▶ Vezana frakcija leka za protein plazme je farmakološki neaktivna, ne difunduje, ne metaboliše se i ne izlučuje.
- ▶ Samo slobodna frakcija leka može stići do mesta delovanja, metabolizam i izlučivanja.
- ▶ Između ove dve frakcije postoji dinamička ravnoteža. Kada se koncentracija slobodnog leka u plazmi smanji, onda se lek spontano oslobađa iz veze sa proteinima.
- ▶ Zato se može smatrati da je vezani deo jedan vid deponovanja lekova u krvi.

# DISTRIBUCIJA (RASPODELA) LEKOVA

## ► Vezivanje za tkiva

- ❑ Neki lekovi se vezuju za mišiće, masti i druga tkiva i iz tih depoa se postepeno oslobađaju kada se serumska koncentracija leka smanji.
- ❑ Ovo može biti od terapijskog značaja ali i od toksikološkog.
- ❑ Za tkiva se selektivno vezuju digoksin i digitoksin u bubregu, jetri i srcu, tetraciklini i teški metali u kostima, kalcijum u kolagenu itd.
- ❑ Veoma liposolubilni lekovi se vezuju za masno tkivo (tiobarbiturati, estrogeni), dugo se zadržavaju jer je masno tkivo siromašno krvnim sudovima, pa se sporo odatle eliminišu.

# DISTRIBUCIJA (RASPODELA) LEKOVA

## Krvno – moždana barijera.

- ❑ U CNS prodiru značajno samo lekovi koji su liposolubilni i oni hidrosolubilni za koje postoje specifični nosači (transportni sistemi). Inflamacija mozga ili njenih ovojnica značajno povećava propustljivost hematoencefalne barijere.

## Placentalna barijera.

- ❑ Ne možemo govoriti kao o nekakvoj barijeri, možemo računati da će skoro svaki lek koji damo majci dospeti u krvotok ploda.

## Prelaz lekova u mleko.

- ❑ Kada je u pitanju mlečna žlezda, takođe se ne može računati na ozbiljnu barijeru prolasku lekova.

# Farmakokinetički parametar distribucije lekova

- ▶ **VOLUMEN DISTRIBUCIJE** je mera za izražavanje raspodele lekova u organizmu.
- ▶ On predstavlja odnos unete doze leka i koncentracije u krvi.
- ▶  $V_d = D/C [l]$
- ▶ Virtuelna veličina, koja nam može mnogo reći o ponašanju leka u organizmu.
- ▶ Npr. ako je  $V_d$  leka 5 l, govori nam da se lek distribuirao samo u intravaskularnom prostoru (zapremina plazme 5 l).  $V_d$  oko 40 l lek je prodro u sve ćelije,  $V_d$  veći od 40 l znači da se lek negde deponovao.

# METABOLIZAM





# METABOLIZAM LEKOVA

- ▶ Metabolizam ili biotransformacija je proces kojom se lekovi inaktivišu ili biotransformišu od strane tela.
- ▶ Aktivni lek se najčešće pretvara u *neaktivne metabolite*, koji se potom izlučuju.
- ▶ Neki lekovi, nakon metabolisanja, daju *aktivne metabolite* koji nastavljaju da ispoljavaju svoje dejstvo, potom se oni dalje metabolišu i izlučuju.
- ▶ Postoje lekovi koji su neaktivni (prolek), koji se nakon metabolisanja pretvaraju u aktivnu formu koja ispoljava efekte na ćelijama.
- ▶ Broj lekova koji se nepromenjeni izlučuju je ograničen (etar, halotan, steptomycin).

# METABOLIZAM LEKOVA

- ❑ U metabolizmu lekova najviše učestvuje jetra, a zatim pluća i creva.
- ❑ U metabolizmu lekova u jetri učestvuju brojni enzimi (oksidativni mikrozomalni enzimi, oksidaze, transferaze, esteraze, transferaze).
- ❑ Osnovne reakcije biotransformacije lekova su oksidacija, redukcija i hidroliza (reakcije prve faze) i konjugacija (reakcije II faze).
- ❑ Većina lekova se metaboliše preko oksidativnog mikrozomalnog sistema jetra, poznatijeg kao citohrom P450 (CYP P450).

# METABOLIZAM LEKOVA

- ▶ Na metabolizam lekova mogu značajno uticati hemijske supstance (drugi lekovi) preko indukcije (povećanja) ili inhibicije (smanjenja) aktivnosti citohroma P 450.
- ▶ **Induktori enzima** ubrzavaju metabolizam lekova i na taj način dovode do pada koncentracije ispod terapijskog nivoa i umanjenja dejstvo leka.
- ▶ **Inhibitori enzima** - umanjuju aktivnost enzima i na taj način umanjuju metabolizam leka koji se u značajnoj meri metabolišu u jetri, što dovodi do porasta koncentracije leka u krvi sve do toksičnih nivoa. Pojačavaju dejstvo ali i toksičnost.
- ▶ Ovo je veoma značajno zbog interakcija istovremeno primenjenih lekova.

# METABOLIZAM PRVOG PROLAZA

- ▶ Ako se lek u jetri ekstenzivno metaboliše, onda će do sistemske cirkulacije dospeti samo mali % unete količine leka.
- ▶ Za takve lekove kažemo da se **metabolišu pri prvom prolazu kroz jetru.**
- ▶ Najpoznatiji primer jesu organski nitrati, kod kojih je metabolizam tako brz da je oralni put primene moguć samo ako udesetostučimo dozu.

# ELIMINACIJA



# ELIMINACIJA LEKOVA

- ▶ **Eliminacija leka se odnosi na napuštanje leka iz organizma.**
- ▶ **Odvija istovremeno sa ostalim procesima apsorpcije, raspodele i metabolizma.**
- ▶ **Zajedno sa metabolizmom lekova izlučivanje je osnovni faktor u vremenskom ograničenju dejstava lekova.**
- ▶ **Efektivno izlučivanje lekova zavisi od stanja cirkulatornog sistema i ekskretornih organa.**

# ELIMINACIJA LEKOVA

- ▶ Lekovi se iz organizma izlučuju različitim putevima : preko bubrega, pluća, GIT- a (žuč, stolica) i u veoma maloj (neznatnoj) meri preko znoja, pljuvačke i mleka.
- ▶ Najznačajniji put izlučivanja je preko bubrega tj. mokraćom.
- ▶ Preko pluća se izlučuju isparljivi lekovi.
- ▶ Preko žuči se mogu izlučivati lekovi koji se koncentrišu u jetri, ali se oni opet apsorbuju iz creva i kruže („enterohepatična cirkulacija“).
- ▶ Preko stolice se izlučuju samo neresorbovane količine lekova unete oralno.

# ELIMINACIJA LEKOVA

- ▶ Za izlučivanje lekova preko bubrega najbitnija su dva procesa: glomerulska filtracija i tubularna sekrecija.
- ▶ Kao je za efektivnu eliminaciju značajno stanje eliminišućeg organa (bubrega), promene u njegovoj funkciji mogu dovesti do akumulacije određenih lekova i određenih štetnih tj. neželjenih efekata.
- ▶ Zato je bitno da se lekovi doziraju prema stepenu bubrežne slabosti.
- ▶ U praksi se koriste tablice sa već izračunatim dozama leka prema kategorijama bubrežne insuficijencije tj. klirensu kreatinina.



# Farmakokinetički parametri eliminacije lekova

- ▶ Za kvantativno procenjivanje procesa eliminacije lekova iz organizma (metabolizam + izlučivanje).
- ▶ **POLUVREME ELIMINACIJE** označava vreme za koje se koncentracija leka u plazmi smanji na polovinu.
  - Razlika u vremenu polueliminacije neposredno utiče na izbor doznog režima tj. vremenskog razmaka između dve doze, pa čak i zahteva prilagođavanje doznih oblika.
- ▶ **KLIRENS LEKA** - predstavlja količinu krvne plazme koja se oslobodi leka u jedinici vremena. Izračunava se kao količnik ukupne količine leka eliminisane u jedinici vremena i koncentracije leka u plazmi.

# ELIMINACIJA LEKOVA

- ▶ Većina lekova se eliminiše po *kinetici prvog reda* (linearna kinetika), koja podrazmeva da je brzina eliminacije veća ukoliko je veća koncentracija leka u krvi.
- ▶ Neki lekovi se metabilišu enzimima čiji je ukupan broj mali tj. totalni kapacitet za eliminaciju ograničen.
- ▶ Takvi lekovi se pri nižim koncentracijama eliminišu po kinetici prvog reda, dok se pri višim koncentracijama enzimi zasite i povećanje koncentracije leka nije praćeno adekvatnim porastom brzine eliminacije.
- ▶ Za takav vid eliminacije kažemo da se vrši po *saturacionoj kinetici* (etanol, fenitoin, acetilsalicilna kiselina).
- ▶ Malo povećanje doze može dovesti do ekstremnog povećanja koncentracije leka i pojave toksičnih efekata.

# ZAKLJUČAK

- ▶ **Farmakokinetika proučava apsorpciju, distribuciju, metabolizam i ekskreciju lekova.**
- ▶ **Apsorpcija lekova označava njihov prelazak iz spoljašnje sredine u krvnu cirkulaciju.**
- ▶ **Apsorpcija se može izbeći intravenskom injekcijom ili infuzijom.**
- ▶ **Distibucija lekova je kretanje leka unutar tela.**
- ▶ **Metabolizam lekova je proces kojom se lekovi inaktivišu ili biotransformišu od strane tela. Najveći broj lekova se metaboliše u jetri.**
- ▶ **Eliminacija se odnosi na napuštanje leka iz organizma. Najveći broj lekova se eliminiše putem bubrega.**
- ▶ **Ovi podaci imaju odlučujući uticaj na podešavanje doza i režima doziranja lekova.**

# HVALA NA PAŽNJI!

