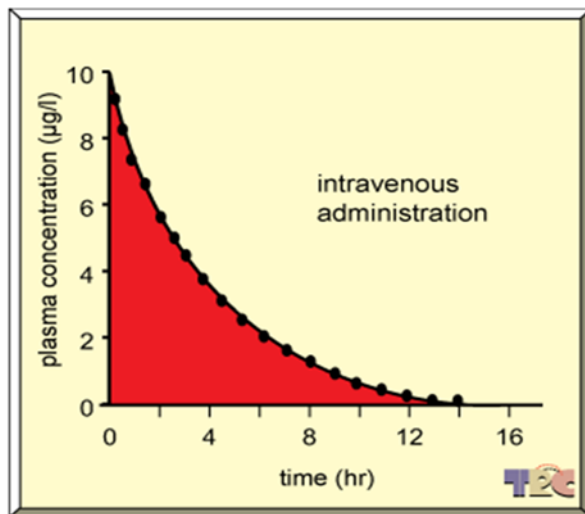
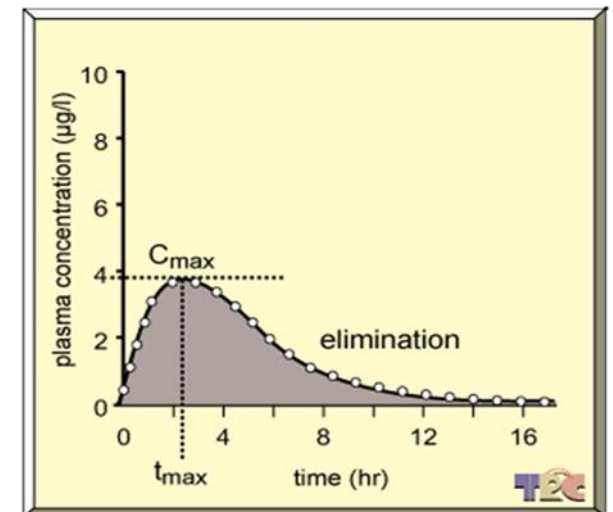


Tvrdeic

FARMAKOKINETIKA



Izv. prof.dr.sc. Ante Tvrdeić





ISHODI UČENJA

- Definirati i objasniti najvažnije farmakokinetičke pojmove i parametre: **apsorpcija**, **distribucija**/raspodjela, **metabolizam**/biotransformacija, **ekskrecija**/izlučivanje, **bioraspoloživost**, **volumen raspodjele**, **poluvijek eliminacije**
- Objasniti značenje **barijere krv-mozak** i **utjecaj građe lijeka** na prolaz kroz barijeru

1. vježba



APSORPCIJA
(ulazak lijeka)

**LIJEK NA
MJESTU
PRIMJENE!**

DISTRIBUCIJA
(raspodjela lijeka)

**LIJEK U
PLAZMI!**

**LIJEK NA MJESTA
DJELOVANJA I U
ORGANE ZA
UKLANJANJE**

METABOLIZAM
(**O**PCIJA; kemijska pretvorba
lijeka)

EKSKRECIJA
(izlazak lijeka/metabolita)

**LIJEK U
URINU,
ŽUČI,
FECESU ITD.**

Tvorak



APSORPCIJA

Tvoorit

- **Ulazak lijeka u sistemski krvotok** sa mjesta primjene.
- **Za sistemski učinak** na organizam apsorpcija je **neophodna**.
 - U slučaju **intravenske injekcije** sav je lijek (**100% lijeka**) dan izravno u krvotok. Nema neto apsorpcije, ali ima sistemskih učinaka.
- **Za lokalni učinak** na mjestu primjene apsorpcija je **nepoželjna**.
 - **Smanjuje koncentraciju lijeka** na mjestu djelovanja, **dovodi do sistemskih nuspojava** (**lokalni anestetici!**)

ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA BRZINU APSORPCIJE LIJEKA

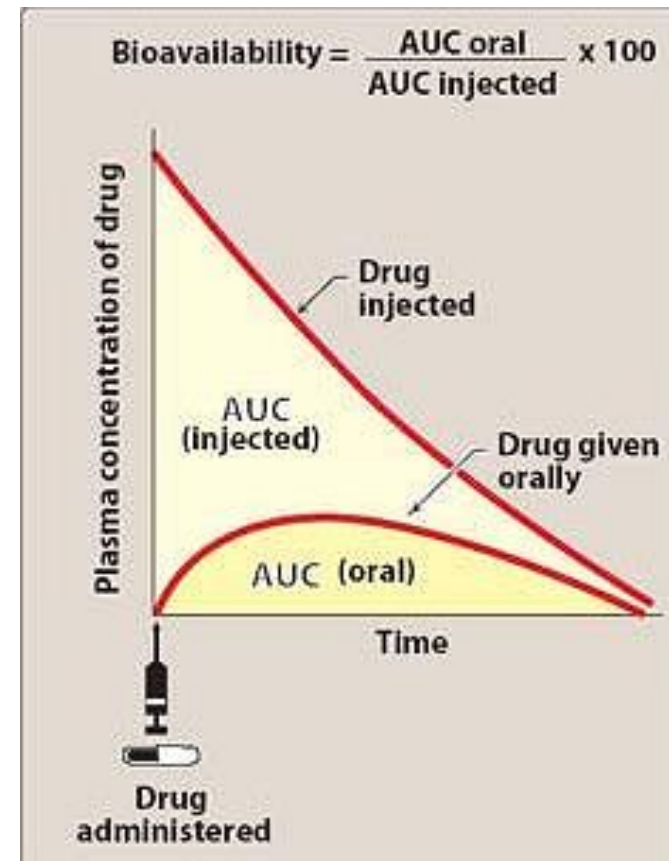
T. Vuckić

- OBLIK FARMACEUTSKOG PRIPRAVKA
 - **Otopina > tablete i kapsule > masti, kreme**
- KEMIJSKA STRUKTURA DJELATNE TVARI LIJEKA
 - **Topive u mastima > ioniziranih**
 - Topive u mastima imaju **alifatičke i aromatske strukture** (puno C atoma), a nemaju polarne skupine (OH, NH₂ i slične)
 - Ionizirani lijekovi imaju **polarne skupine** (slabe baze i kiseline)
- NAČIN PRIMJENE
 - **Intravenski > intramuskularno > supkutano > peroralno > transdermalno**
- OSTALO
 - Apsorpcijska površina, protok krvi, presistemski metabolizam (crijeva, jetra), destrukcija želučanom kiselinom.

BIORASPOLOŽIVOST – MJERA ZA INTENZITET APSORPCIJE LIJEKA

- **UDIO (%)** lijeka koji je **DOSPPIO U SISTEMSKU CIRKULACIJU** i dostupan je za djelovanje.
- Računa se **usporedbom površina ispod krivulja (engl. AUC, hr. PIK)** za isti lijek primijenjen **ekstravaskularno** (peroralno, supkutano, intramuskularno itd.) i **intravenski** (po definiciji, 100% lijeka je u sistemskej cirkulaciji).
- **$F = (AUC_{po} / AUC_{iv}) \times 100$**
 - $F_{iv} = 1$ ili 100% $F_{ev} \neq 1$ ili 100

Tworkit



APSOLUTNA BIORASPOLOŽIVOST NAKON ORALNE PRIMJENE - PRIMJERI

- **Diazepam** **1**
- **Litij** **1**
- **Aspirin** **0,68**
- **Kodein** **0,53**
- **Morfin** **0,24**

Travakid

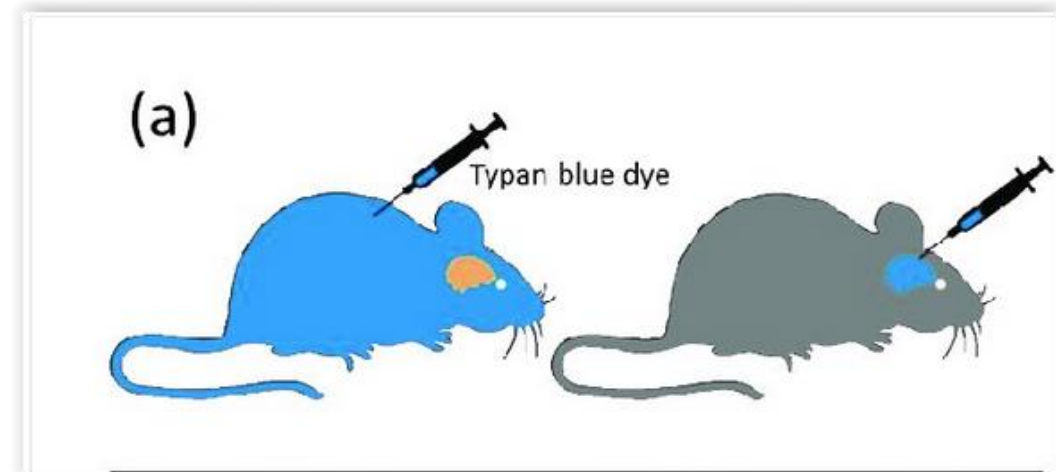
TABLE 3-3 Routes of administration, bioavailability, and general characteristics.

Route	Bioavailability (%)	Characteristics
Intravenous (IV)	100 (by definition)	Most rapid onset
Intramuscular (IM)	75 to \leq 100	Large volumes often feasible; may be painful
Subcutaneous (SC)	75 to \leq 100	Smaller volumes than IM; may be painful
Oral (PO)	5 to $<$ 100	Most convenient; first-pass effect may be significant
Rectal (PR)	30 to $<$ 100	Less first-pass effect than oral
Inhalation	5 to $<$ 100	Often very rapid onset
Transdermal	80 to \leq 100	Usually very slow absorption; used for lack of first-pass effect; prolonged duration of action

PRODIRANJE LIJEKOVA KROZ BARIJERU KRV-MOZAK

- Barijeru krv-mozak otkrio je **Paul Erlich** (Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu, 1908) kada je injicirao **Tripansko modrilo** intraoperitonealno mišu i **obožio sve unutarnje organe plavom bojom, osim mozga** (miš lijevo na slici a).
- **Edwin Goldman** je pak injicirao **Tripansko modrilo** u likvor mišu i **obožio plavo samo mozak**, a nijedan drugi unutarnji organ (miš desno na slici a).
 - Ispravno je zaključio da su **MOZAK I KRV DVA ODVOJENA ODJELJKA** među kojima stoji **zapreka/barijera**. Pripisao ju je **krvnim žilama mozga**, jer nije otkrio drugu membranu između krvi i mozga.

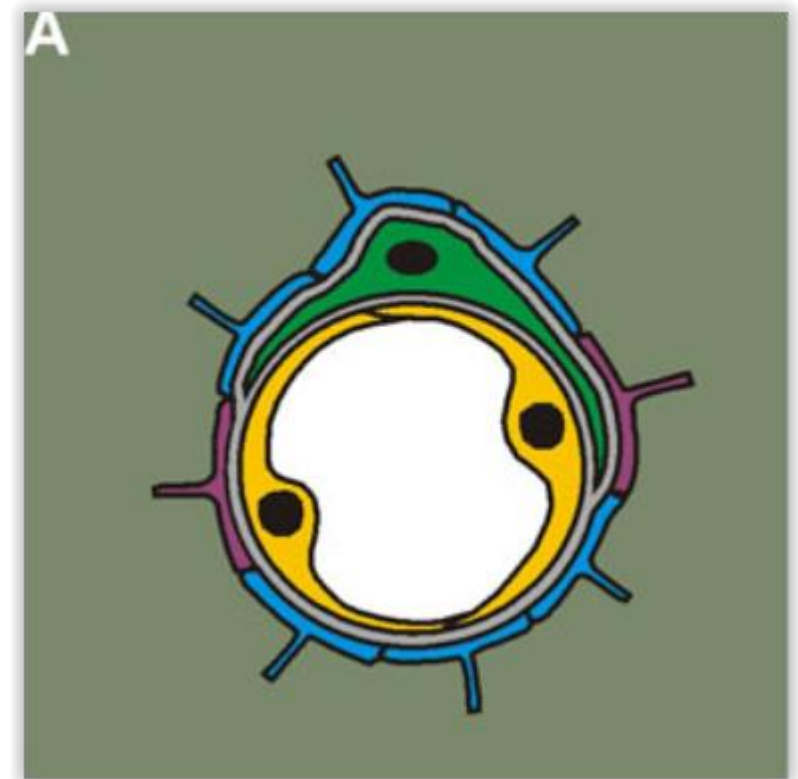
T. Erlich



NEUROVASKULARNA JEDINICA – STANIČNI TEMELJ BARIJERE KRV-MOZAK

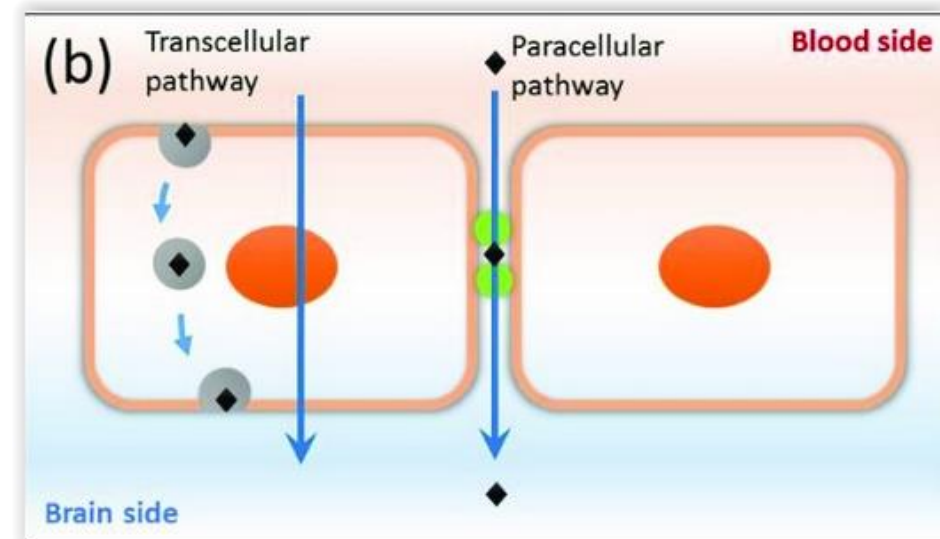
Troćelica

- Barijeru krv-mozak čini **trokomponentna neurovaskularna jedinica** sastavljena od **endotela kapilare (žuto)** u izravnom dodiru sa krvi, **pericita (zeleno)** i **bazalne membrane astrocита (sivo)** koja je fuzionirana sa vanjskom membranom kapilare i **zatvara perivaskularni prostor**.
- Barijera ima očitu **ZAŠTITNU FUNKCIJU** u odnosu na **vanjske čimbenike (kemijske tvari, mikroorganizme)**, ali i čuva **KONSTANTNI UNUTARNJI MILJE** (nema bijega neurotransmitera ili iona iz mozga u krv).



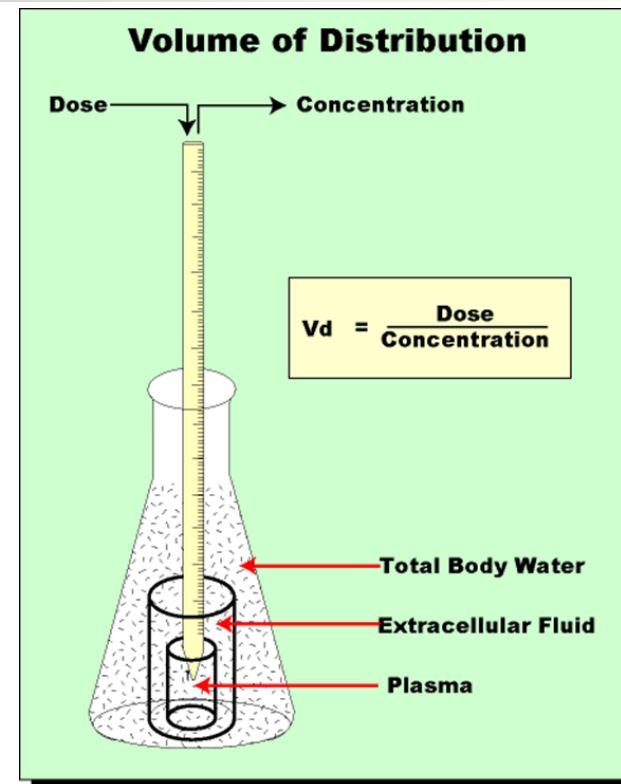
POSEBNOST ENDOTELE KAPILARA U ODNOSU NA KAPILARE DRUGDJE U TIJELU

- Među endotelnim stanicama postoje **uski spojevi** (zelene kugle među stanicama na slici)
 - Nema fenestra (prozorčića) kao na endotelu kapilara u drugim tkivima (jetra, slezena).
- Zato **paracelularni** (mimo stanice) **prolaz** tvari **NIJE MOGUĆ**, već samo **transcelularni** (kroz stanicu).
- Kroz endotelne stanice **ne prolaze ioni, polarne tvari i makromolekule (proteini)**, a **sporo prolaze slabe baze i kiseline**. Prolaz nekih tvari **omogućuju prijenosnici** na endotelu (za **glukozu, aminokiseline** npr.).
- Dobro prolaze **lipofilne tvari** (većina neurofarmaka, hormoni), **difuzibilni plinovi** (O_2 , CO_2)



PRIVIDNI VOLUMEN DISTRIBUCIJE - KONCEPT

- **Ukupni volumen** u koji se raspodijelio lijek u koncentraciji **JEDNAKOJ KAO U PLAZMI!**
 - Jedinica je **L ili L/kg**
- Tijelo zamisli kao **veliku posudu s vodom (ukupna tjelesna voda)**. Manje posude u njoj predstavljaju odjeljak **plazme (najmanja čaša)** i **vanstanične tekućine (veća čaša)**.
- Koncentraciju lijeka dodanog kroz pipetu u malu čašu možeš izračunati prema formuli za **masenu konce.** gdje je $C_{\text{lijeka}} = \frac{m_{\text{lijeka}}}{V_{\text{čaše}}}$
- Zamijeni masu sa **dozom (D)**, konc. u čaši sa **konc. lijeka u plazmi (C_p)**, a volumen u koji se raspodijelio lijek je **volumen distribucije (V_d)**.
 - **$C_p = D/V_d$; $V_d = D/C_p$**
- **V_d povezuje dozu** (uvijek ju znaš!) sa **C_p** (možeš ju izmjeriti!)

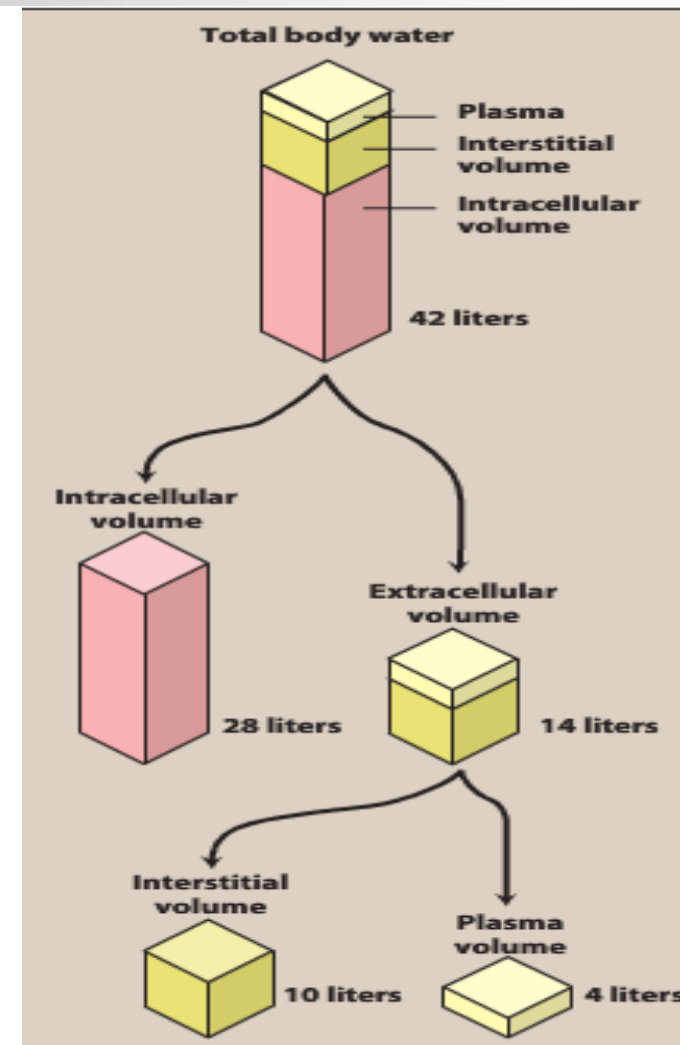


Travnik

STVARNI PROSTORI TJELESNIH TEKUĆINA U ODRASLOG ČOVJEKA 70KG TEŽINE

- $V_d \approx 0,6 \text{ L/kg} = 42 \text{ L} =$ ukupna tjelesna tekućina
- $V_d \approx 0,2 \text{ L/kg} = 14 \text{ L} =$ vanstanični volumen
- $V_d \approx 0,044 \text{ L/kg} = 3,1 \text{ L} =$ intravaskularni volumen

T. Vackić





VOLUMEN DISTRIBUCIJE – PRIMJERI

- **Gentamicin** 3 L (\approx iv. volumen)
- **Aspirin** 11 L (\approx vanst. vol.)
- **Etanol** 42 L (ukupna TT)
- **Digoksin** 500 L ?!
- **Sve za osobu od 70 kg!**

BIOTRANSFORMACIJA/METABNOLIZAM LIJEKOVA

Eliminacija lijeka njegovom **kemijskom modifikacijom** u drugu molekulu uz pomoć enzima.

UČINCI BIOTRANSFORMACIJE LIJEKOVA

Tvoorit

1. **ubrzava eliminaciju** (metaboliti manje liposolubilni, lakše se izlučuju bubrezima)
2. **prestanak učinka**
3. **aktivira lijek** (kortizon – hidrokortizon: prednizon – prednizolon; kloral hidrat – trikloretanol; azatioprin – merkaptopurin)
4. **toksični metaboliti** (paracetamol, halotan, sulfonamidi)
5. **detoksifikacija** (nitroferocijanat u tiocijanat)

MJESTA BIOTRANSFORMACIJE

ORGAN	METABOLIČKA AKTIVNOST (prema jetri)
Jetra	1.0
Pluća	0.1 – 0.2
Bubrezi	0.08
Crijevo	0.06
Placenta	0.05
Nadbubrežna žlijezda	0.02
Koža	0.01
Srce	?
Mozak	0.005

Tvorakic

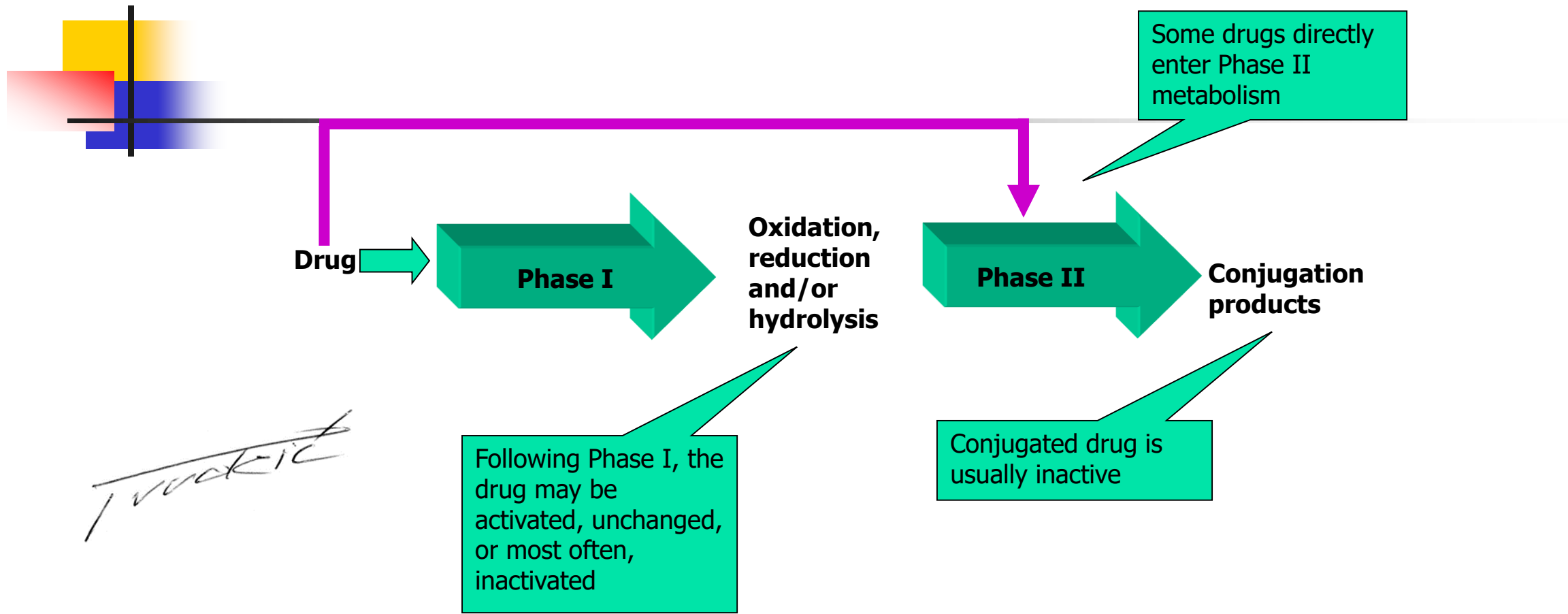
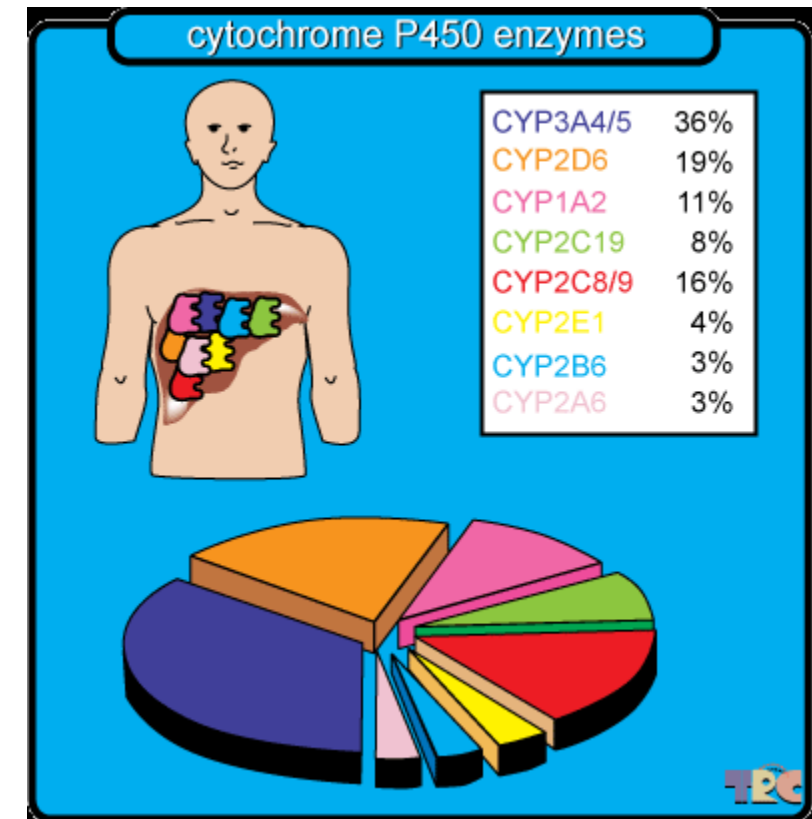


Figure 1.15. The biotransformation of drugs

CITOKROM P450 (CYP) ENZIMI – NAJZNAČAJNIJI ZA METABOLIZAM LIJEKOVA

Tworkic

- Nalaze se u **jetri**, sudjeluju u **reakcijama faze 1**.
 - 18 obitelji, 43 izoforme.
- **CYP1, CYP2 i CYP3** obitelji metaboliziraju većinu lijekova.
 - Ostale metaboliziraju kolesterol, žučne kiseline, hormone itd.
- **CYP3A** je pojedinačna izoforma koja **metabolizira najveći broj lijekova** (vidi sliku)
- **INHIBITORI** ili **INDUKTORI** CYP enzima mogu **↑↑ (INHIBITORI)** ili **↓↓ (INDUKTORI)** koncentraciju i učinak supstrata za CYP



IZLUČIVANJE LIJEKOVA – GLAVNI PUTEVI

BUBREZI

- **Urinom**, većina lijekova
- **Liposolubilni lijekovi** se izlučuju **SPORO I NEUČINKOVITO**

HEPATOBILIJARNI SUSTAV

- **U žuči**, peroralno primijenjeni, MW. >300

PLUĆA

- **Izdisanjem**, inhalacijski anestetici, etanol, terapijski plinovi

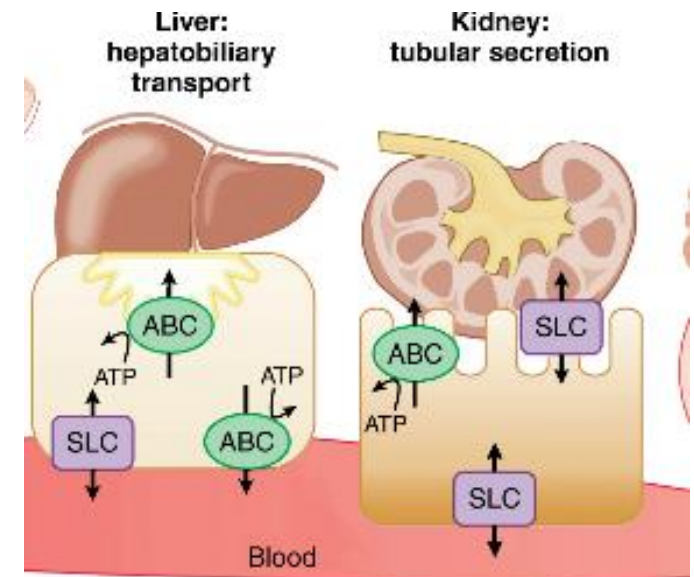
CRIJEVA

- **Fecesom**, peroralno primijenjeni, neapsorbirani i izlučeni putem žuči

MINORNI PUTEVI

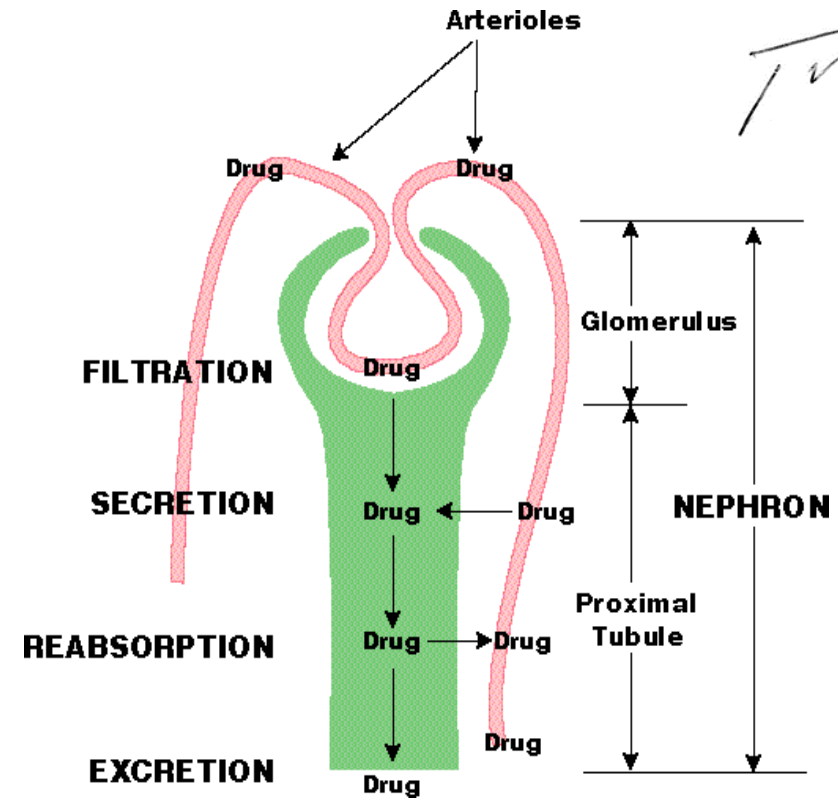
- **Mlijeko** (značenje **za dojenje!**)
- **Slina** (značenje **za okus lijekova**), **znoj** (značenje **za dermatitis**); oba - **forenzičko** značenje!

Twackit



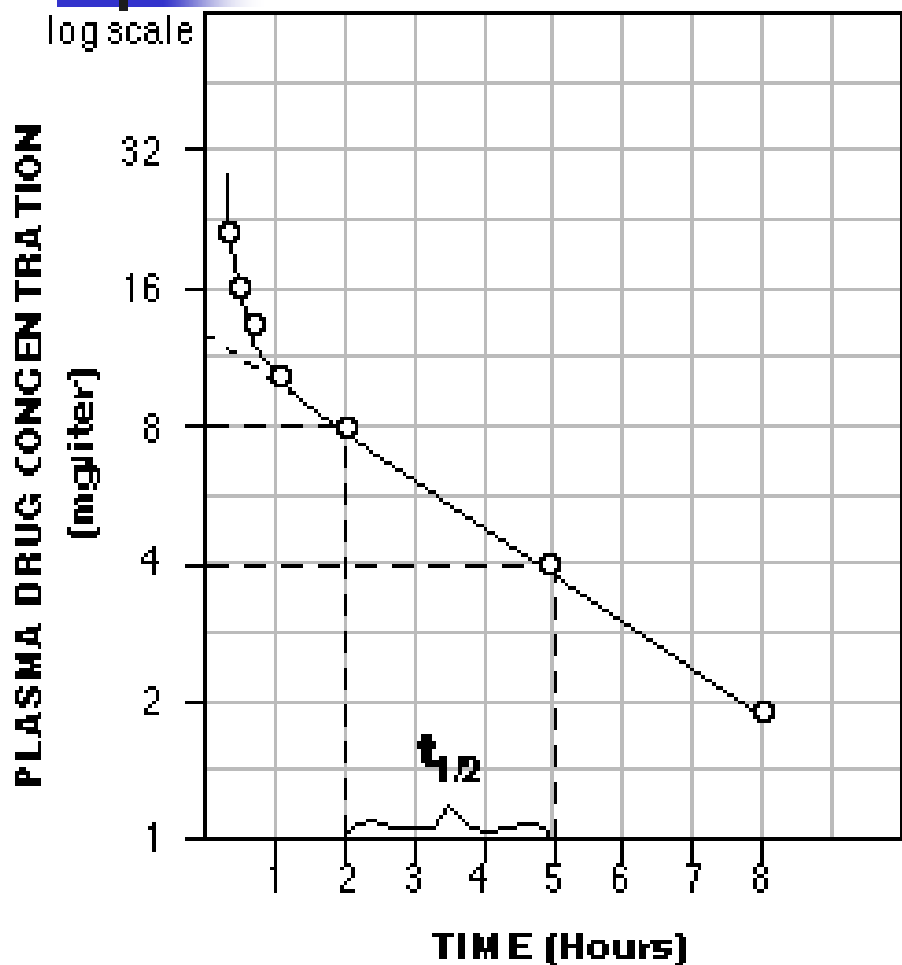
IZLUČIVANJE LIJEKOVA BUBREZIMA

- Brzina izlučivanja lijekova **različita**
 - **Penicilin** ekstremno brzo, a **diazepam** ekstremno sporo
- **Glomerularna filtracija**
- **Tubularna sekrecija**
- **Tubularna reapsorpcija**
- **Izlučivanje = filtracija – reapsorpcija + sekrecija**



POLUVIJEK ELIMINACIJE ($t_{1/2}$)

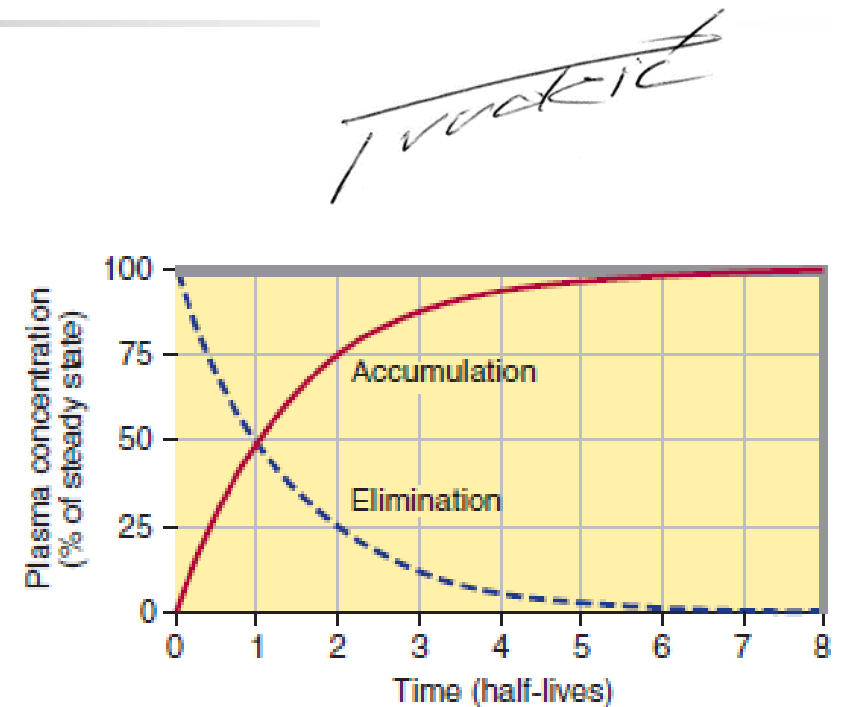
Tvođit



- **VRIJEME** potrebno da se koncentracija lijeka u plazmi (C_p) **SMANJI ZA POLA**.
- **Stalna vrijednost**, ne ovisi o dozi niti koncentraciji lijeka za većinu lijekova.
 - **Etanol je iznimka** od ovog pravila, $t_{1/2}$ mu ovisi o dozi/koncentraciji i nije stalna veličina.
- Može se **OČITATI** iz grafa C_p vs. vrijeme!
 - Točnije, iz **eliminacijskog dijela** krivulje!
 - U primjeru na slici lijevo **$t_{1/2} = 3$ sata**.

POLUVIJEK ELIMINACIJE – ZNAČENJE!

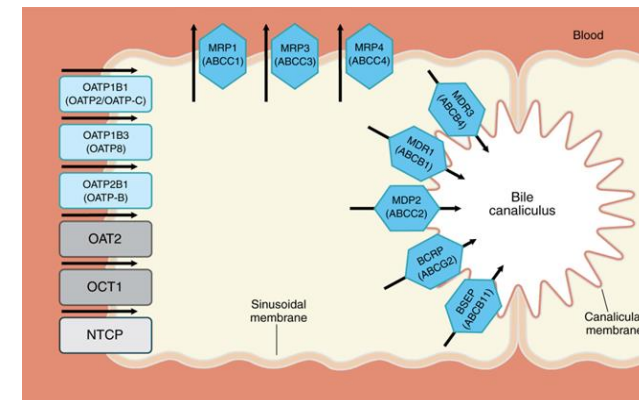
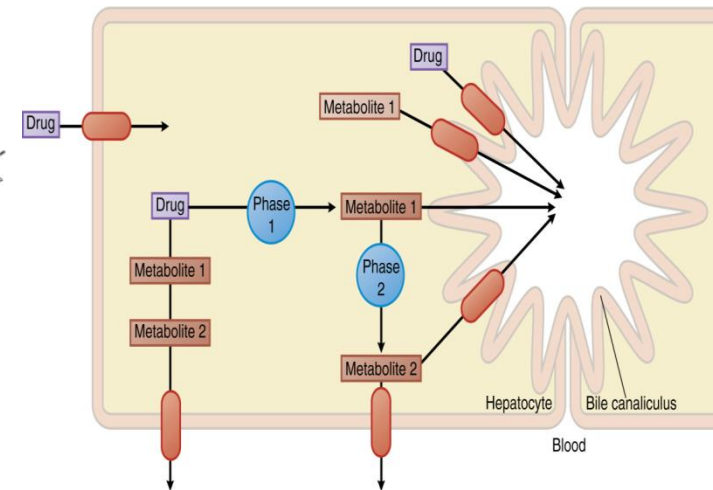
- Glavna je odrednica za **INTERVAL DOZIRANJA**
 - **VREMENSKI RAZMAK** između dvije uzastopne doze kod višekratnog doziranja lijeka.
- Određuje **KOLIKO DUGO** lijek ostaje u tijelu
 - Za $4.5 \times t_{1/2}$ eliminira se **95% lijeka**
 - Za $5,0 \times t_{1/2}$ eliminira se **97% lijeka**
- Određuje **KOLIKO BRZO** je potrebno da lijek postigne **ravnotežnu koncentracija lijeka (c_{ss})** u plazmi.
 - Za $4.5 \times t_{1/2}$ akumulira se lijeka za **95% C_{ss}**
 - Za $5,0 \times t_{1/2}$ akumulira se lijeka za **97% C_{ss}**



IZLUČIVANJE LIJEKOVA PUTEM ŽUČI

- Jetra izlučuje **1L žuči na dan**.
- **Membranski prijenosnici** u hepatocitima **rade u koordinaciji sa metaboličkim enzimima**, kako bi **omogućili izlučivanje** lijekova i metabolita u žuč.
- Bilijarna ekskrecija je bitna za **neke kiseline, baze, liposolubilne lijekove**, a povećava ju **KONJUGACIJA**.

1. vrstak



ENTEROHEPATIČKA RECIRKULACIJA LIJEKOVA

- Lijek izlučen u žuč i tanko crijevo, može se reapsorbirati u crijevu zbog **ENTEROHEPATIČKOG KRUŽENJA**, pa **neće biti izlučen**.
 - **Konjugat** iz jetre i žuči ide u crijevo, gdje ga **dekonjugiraju** normalne bakterije. Dekonjugirani lijek se vraća portalnim krvotokom nazad u jetru i ponovno biva konjugiran i izlučen putem žuči u crijevo. Cijeli ciklus se opet ponavlja – lijek kruži na relaciji crijevo-jetra.
- EH kruženje je važan **mehanizam očuvanja** važnih tvari – **D vitamina, B12 vitamina, folne kiselina, steroida**
- EH kruženje je važan mehanizam **produljenog djelovanja i akumulacije** nekih lijekova.
 - **Amfetamin, morfin, indometacin**

Tvočić

