

Pof.dr Mirjana Milovanović

Farmakokinetika

- ✓ Apsorpcija
- ✓ Distribucija

Farmakokintika - proučava kvalitativne, kvantitativne i vremenske aspekte dejstva lekova u organizmu

ADME

Apsorpcija (preuzimanje)

Distribucija (raspodela)

Biotransformacija (metabolizam)

Ekskrecija (izlučivanje)

Eliminacija



The diagram consists of two arrows originating from the word 'Eliminacija'. One arrow points diagonally down and to the left towards the word 'Ekskrecija (izlučivanje)'. The other arrow points diagonally down and to the left towards the word 'Biotransformacija (metabolizam)'.

Apsorpcija- prelazak leka sa mesta primene u unutrašnjost organizma (krvotok/limfa)

Preduslovi za apsorpciju:

- ✓ Brzina raspadanja (rastvaranja) leka
- ✓ Fizičko-hemijske osobine leka:
 - veličina molekula
 - kiselost/baznost leka
 - liposolubilnost/hidrosolubilnost
- ✓ Koncentracija leka na mestu primene

Mesta apsorpcije

- usna duplja
- želudac
- tanko crevo
- rektum-kolon
- alveolarni epitel
- mišićno tkivo
- potkožno tkivo
- seroze (peritonealna duplja, torakalna duplja)
- koža

Apsorpcija lekova iz GI-trakta

Farmaceutski oblik leka -nivo apsorpcije

- ✓ -vodeni rastvori
- ✓ -emulzije
- ✓ -suspenzije
- ✓ -praškovi
- ✓ -kapsule
- ✓ -tablete

Otežavajući faktori

-prisustvo hrane

-patološka stanja

(opstipacija, hipertermija,
poremećaj mikrobiote)

Iz digestivnog trakta se dobro apsorbuju
liposolubilni lekovi

Nepolarni liposolubini molekuli se apsorbuju iz predželudaca (rumen, retikulum) i želuca.

Slabe organske **kiseline** se dobro apsorbuju iz želuca karnivora (**NSAIL, barbiturati**).

Slabe organske **baze** se dobro apsorbuju iz tankih creva karnivora (**kokain, diazepam**).

Polarni molekuli i kvaternarna jedinjenja neznatno se apsorbuju iz GI-trakta (spazmolitici, aminoglikozidni antibiotici, enteralni sulfonamidi, antikokcidijalni lekovi...).

Iz usne duplje se apsorbuju lekovi primenjeni bukalno ili sublingvalno.

- Apsorpcija je brza i zaobilazi jetru jer lekovi gornjom šupljom venom dospevaju u centralni krvotok.

- Preduslov za ovaj vid apsorpcije je da je lek liposolubilan (doksapram, nitroglicerina, aminofenazon, atropin, nikotin....).

Iz želuca se apsorbuje mali broj lekova zbog kratkog zadržavanja i kisele pH sredine (pH 1-2,5 monogastrične živoptinje).

-Lekovi- slabe organske kiseline (acetilsalicilna, benzoeva, difenhidramin, penicilini...) u kiseloj pH želudačnog soka ne disosuju i prolaze kroz lipidne membrane sluzokože želuca.

-Tečni oblici lekova se brže apsorbuju, dok je za čvrste oblike potrebno duže vreme (15-20 min - vreme raspadanja).

Apsorpcija lekova iz predželudaca je specifična, a uslovljena je:

- Velikim sadržajem hrane (>150kg-veliki preživar)
- Specifičnom građom sluzokože (kutana građa- ne sadrži žlezdane ćelije)
- pH 6,0-7,0
- Saprofitnom mikrobiotom (neutrališu se hloramfenikol, trimetoprim, glikozidi digitalisa, fitoestrogeni, estrogeni indukuju se: nitrati, cijanogeni glikozidid)
- Farmaceutskim oblikom leka
- Fizičko-hemijskim osobinama leka

Iz tankih creva se apsorbuje većina lekova

- Velika apsorptivna površina (crevne resice)
- Optimalan pH (pH 7,5-9)
- Dobra vaskularizacija tkiva
- Peristaltiči pokreti-ravnomerno mešanje leka sa sadržajem creva

Iz rektuma se apsorbuju lekovi plasirani *per rectum* (analgetici, antipiretici, sedativi)

-lekovi zaobilaze jetru, jer preko donje i srednje hemoroidalne vene odlaze u donju šuplju venu, tj. centralni krvotok.

Apsorpcija lekova iz pluća

Gasovi, pare, aerosoli

- Velika površina ($>100\text{m}^2$)
- Opsežna vaskularizacija
- Visoka propustljivost epitela alveola ($<1\mu\text{m}$)



Epitel alveola i endotel kapilara

Pasivni transport

Liposolubilni lekovi

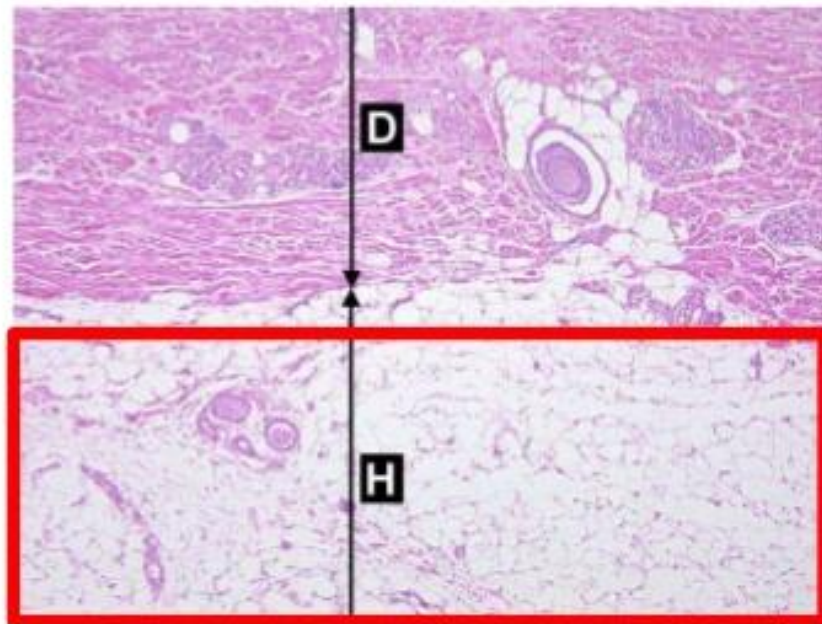
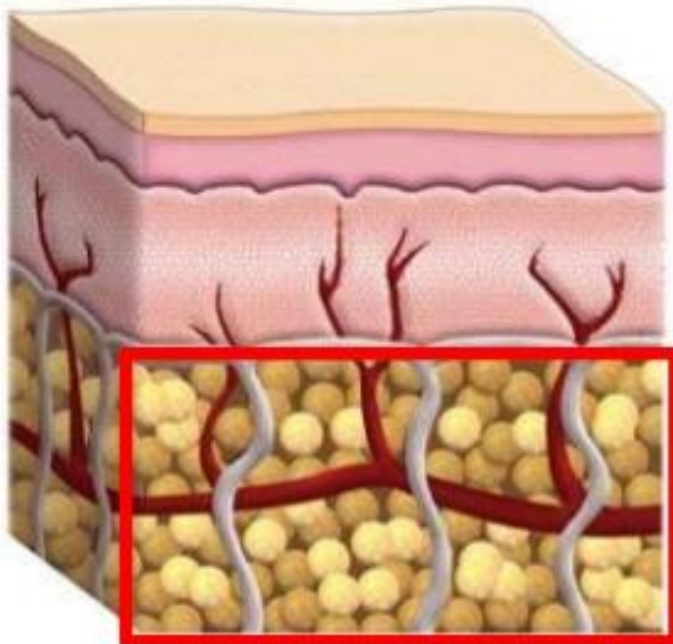
(inhalacioni anestetici, bronhodilatatori, glukokortikoidi, vakcine, neki antibiotici, mukolitici)



Apsorpcija lekova iz tkiva

Potkožno tkivo (hipodermis)

- Građeno iz rastresitog vezivnog i masnog tkiva-toplotni izolator.



adipociti, fibroblasti, pigmentne ćelije

- Dobra prokrvljenost tkiva
- Velika zapremina prostora

Međucelijski prostor i endotel kapilara

Nejonizovani hidrosolubilni i liposolubilni lekovi

Hijaluronidaza ubrzava apsorpciju

Adrenalin, emulzije, suspenzije, uljni rastvori i rastvori sa dodatim dekstranom, protaminom... usporavaju apsorpciju

Mišićno tkivo

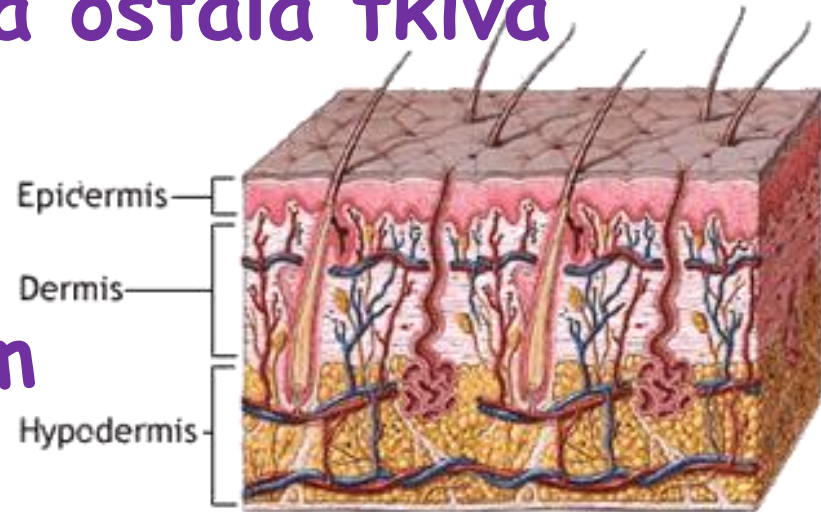
- Brža apsorpcija u odnosu na s.c. davanje
- Bolja prokrvljenost mišića
- **Nejonizovani hidrosolubilni lekovi**
- Soli (trihidrat, sukcinat, fosfat) usporavaju apsorpciju
- Estri steroidnih hormona+organska kiselina = odložena apsorpcija
- Hidrohloridi imaju brzu apsorpciju



Apsorpcija preko kože

- Ograničena u odnosu na ostala tkiva

- Liposolubilni lekovi se apsorbuju preko kože, difuzijom ili posredstvom lojnih žlezda.



- Hidrosolubilni lekovi i krupni molekuli ne penetriraju kroz kožu

- Transdermalni flasteri, rastvori za nalivanje na kožu (*spot-on, puor-on* aplikacija)

Druga mesta apsorpcije

Sluzokože:

- konjunktive
- nazalna sluzokoža
- epitel mlečnog kanala vimena
- mokraćne bešike
- vagine
- uterusa

Biološka raspoloživost (iskoristljivost) leka – maksimalna količina aktivne supstance koja se oslobodi iz lekovitog preparata i dospe u krv/mesta delovanja.

- ✓ Prevashodno se odnosi na lekove za p.o. primenu i izražava se u %.
- ✓ FK-parametar koji određuje odnos između doze leka i intenziteta njegovog delovanja

Biološka raspoloživost (%) hloramfenikola (p.o., 22mg/kg t.m.)

Vsta živali	%
Mačka	89
Pas	79
Svinja	56
Poni	49
Koza	0

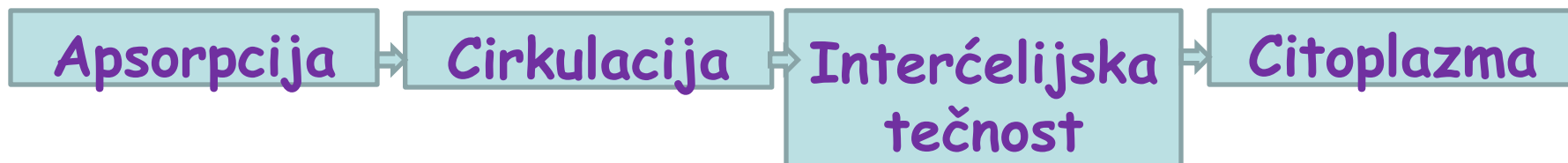
Biološka raspoloživost (%) opioidnih analgetika primenjenjih p.o. kod psa

Opioidni analgetik	%
Morfin	5-20
Meperidin	11
Hidrokodeon	40-84
Kodein	6,5
Buprenorfin	3-6

- ✓ Nisku biološku raspoloživost imaju lekovi koji se dati p.o. razgrađuju pri „prvom prolazu“ kroz jetru (lidokain, propranolol, diazepam, digoksin...)-METABOLIZAM PRVOG PROLAZA

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 i tkiva
 - c) liposolubilnost leka
 - d) vezivanje za proteine plazme
 - e) vezivanje za tkiva

a) Regionalna cirkulacija krvi- po apsorpciji lek se prvo raspodeljuje u najboilje prokrvljene organe- srce, jetra, bubrezi, pluća, moza $\Rightarrow$ CENTRALNI ODELJAK

Kasnije se lek raspodeljuje u druga tkiva i organe - kožu i mišićno tkivo $\Rightarrow$ PERIFERNI POVRŠINSKI ODELJAK
masno, vezivno tkivo, kosti, mlečnu žezdu, reproduktivne organe, sinovijalnu tečnost... $\Rightarrow$ PERIFERNI DUBOKI ODELJAK

Ova kasnija preraspodela, dobrim delom zavisi od osobina leka.

b) Hemijske osobine leka i tkiva- 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 sa afinitetom da se deponuju u masnom tkivu. Lako dospevaju u jetru, gde se metabolišu.

d) Vezivanje za proteine plazme

- Većina lekova se vezuje za proteine plazme (albumine), kada postaje vezana, neaktivna frakcija leka - ne difunduje, ne metaboliše se, ne izlučuje se.
- Slobodna frakcija leka se metaboliše, ostvaruje farmakološki efekat i izlučuje iz organizma.
- Između ove dve frakcije postoji dinamička ravnotža. Smanjenje slobodne frakcije leka u plazmi, povlači oslobađanje novih molekula leka iz veze albumin-lek.
- Vezana frakcija leka je i jedna vrsta depoa leka u organizmu.
- Interakcija lekova
- Pothranjenost (kaheksija)- hipoalbuminemija

e) Vezivanje za tkiva

- Neki lekovi se vezuju za mišiće, masno i druga tkiva u vidu depoa, iz kojih se postepeno otpuštaju u cirkulaciju, kada se serumska koncentracija leka smanji.
- Vezivanje za pomenuta tkiva ima terapijski ali i toksikološki značaj.
- Za tkiva se selektivno vezuju digoksin i digitoksin u zidu creva, jetri i srcu, tetraciklini i teški metali u kostima, kalcijum u kolagenu i sl.
- Izrazito liposolubilni lekovi (tiobarbiturati, estrogeni) se vezuju za masno tkivo i u njemu, zbog slabe prokrvljenosti, dugo zadržavaju..

Fiziološke barijere

Krvno-moždana i krvno-likvorna barijera

- U CNS prodiru samo liposolubilni i oni hidrosolubilni i lekovi koji imaju specifični nosač. Inflamacija moždanih ovojnica i mozga značajno povećav propustljivost ove barijere.

Placentalna barijera

- Nije visokoselektivna - gotovo svaki lek koji se primeni kod gravidne jedinice dospeva i u plod.

Barijera mlečne žlezde

- Nije selektivna - većina lekova dospeva u mleko.

Farmakokinetički parametri distribucije lekova

VOLUMEN DISTRIBUCIJE- odnos između količine leka u organizmu i njegove koncentracije u krvi/plazmi.

$V_d = D/C$ [l] D-doza leka (mg) C- koncentracija leka u plazmi (mg/l)

Konj tm 400 kg- ukupna V telesnih tečnosti 70% - 280 l		Vd leka	Mesto distribucije
plazma	5% - 20l	20l	plazma
međuceliska tečnost	15% - 60l	80l	međucelijska tečnost
intracelularna tečnost	50% - >200l	>200l	intracelularna tečnost

Koeficijent distribucije- količnik dobijen deljenjem V_d i telesne mase organizma.

$$K_d = V_d/t.m. [l/kg]$$

Nekada V_d može biti veći od ukupne telesne mase organizma, npr. $K_d > 1l/kg$.

V_d -izvedena veličina koja bliže određuje ponašanje leka u organizmu.