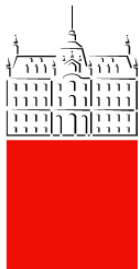


DISTRIBUCIJA ZDRAVILNIH UČINKOVIN V ORGANIZMU

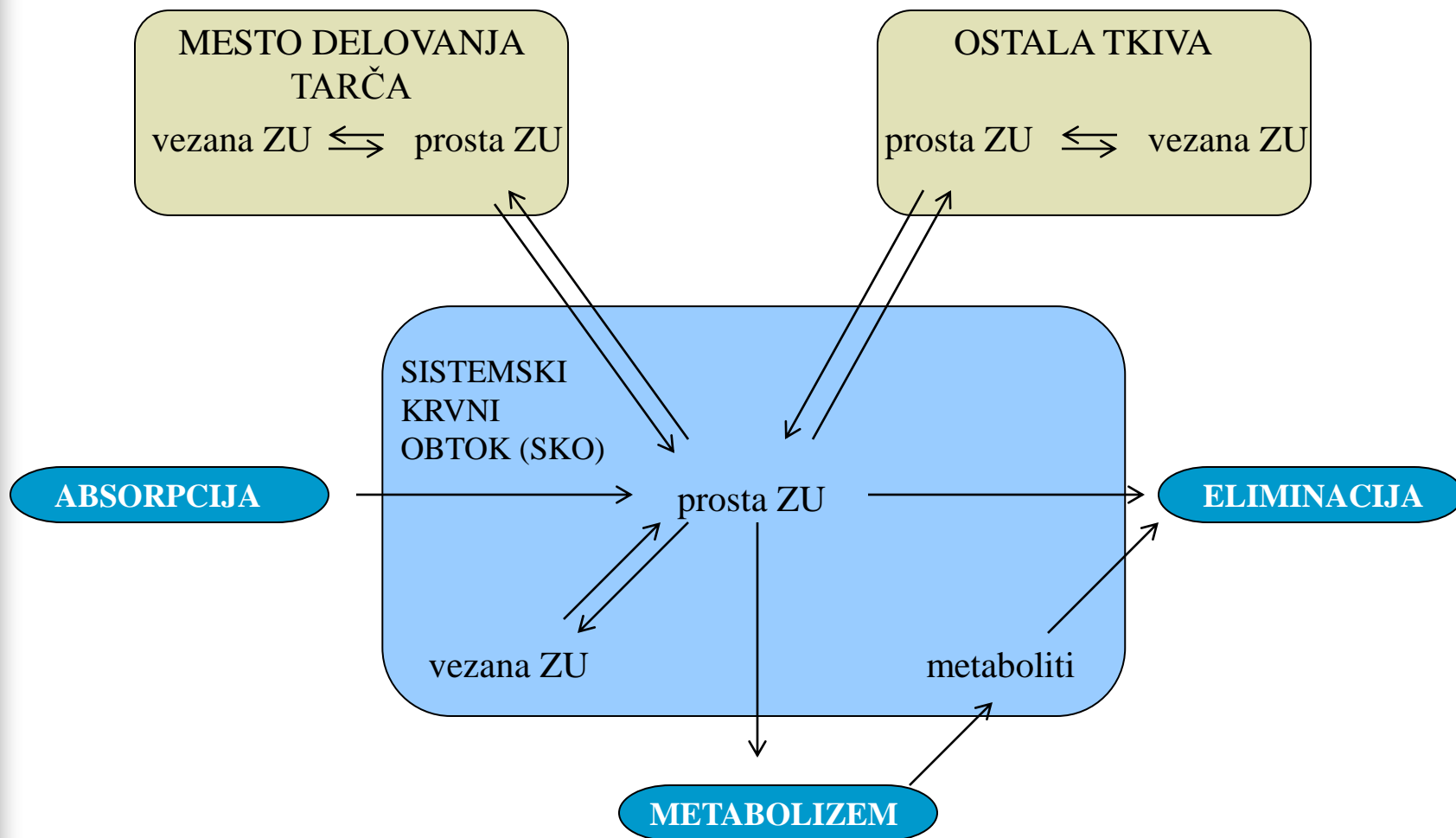
Univerza v Ljubljani

Fakulteta *za farmacijo*

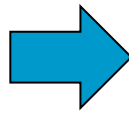


doc. dr. Mojca Kerec Kos
prof. dr. Aleš Mrhar

(L)ADME SISTEM



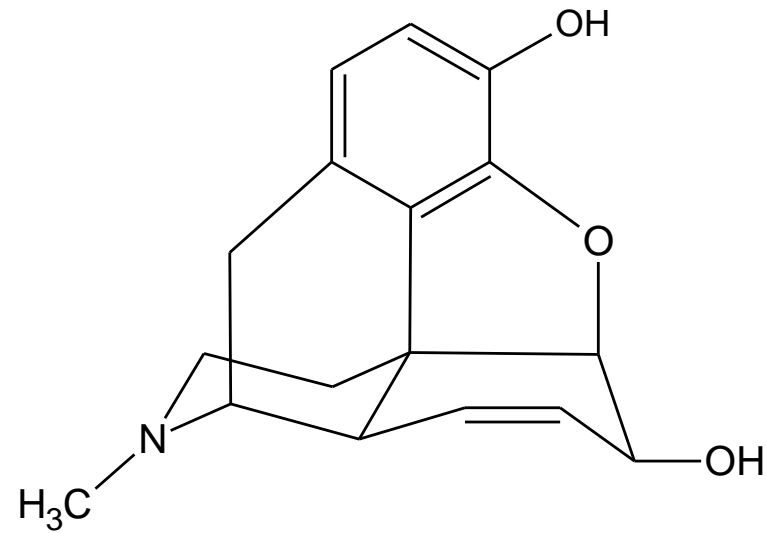
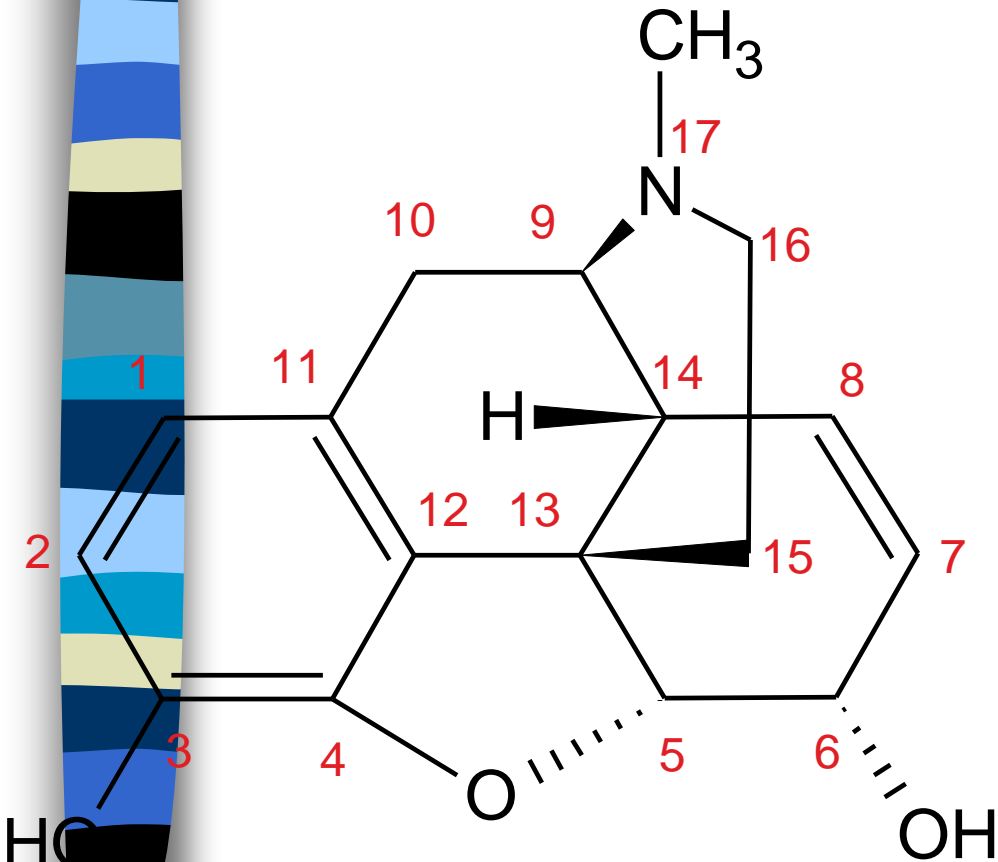
Struktura molekule



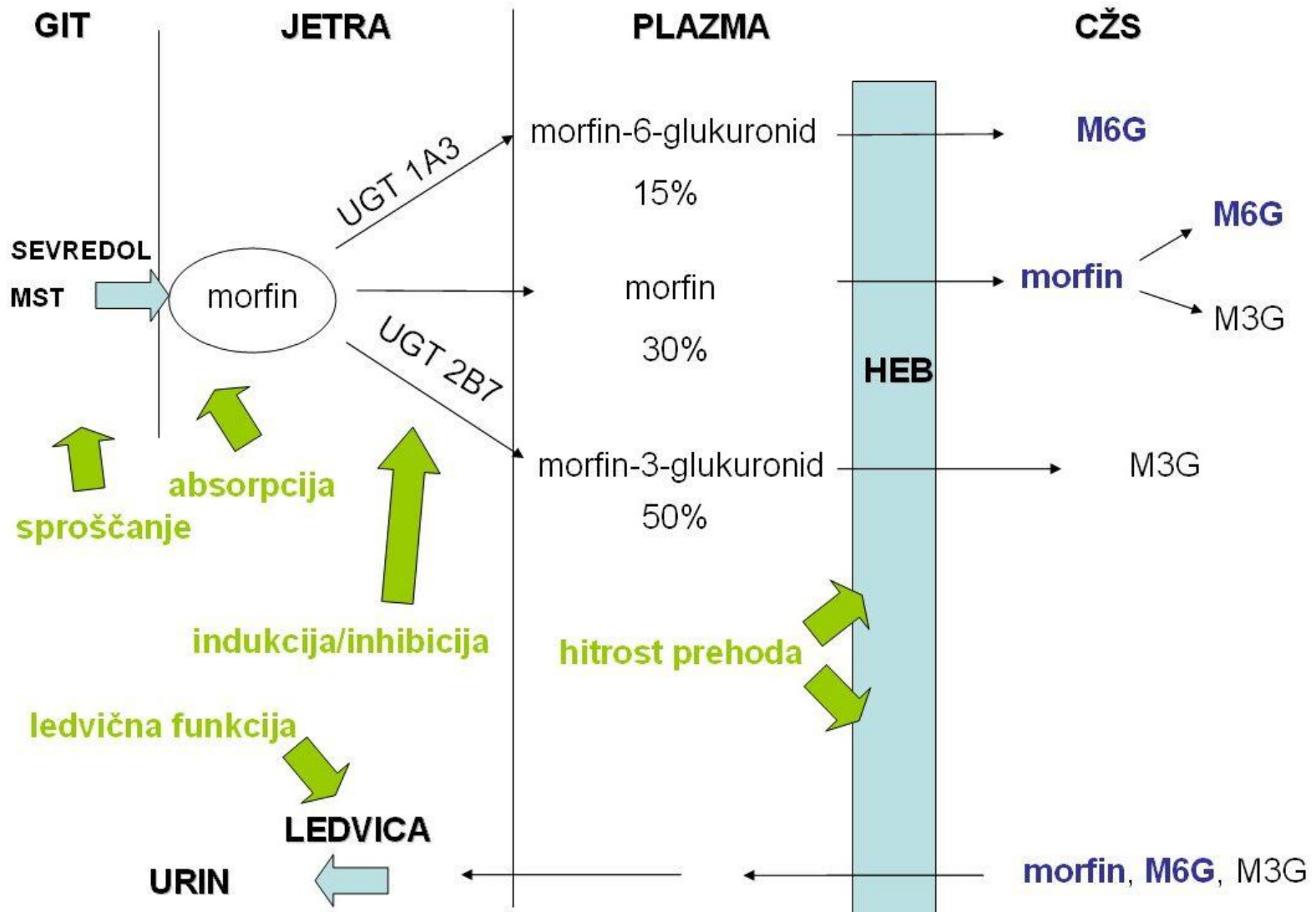
Transport do tarče
Vezava na tarčo



morfin



Transport morfina do tarče



Vezava morfina na tarčo

- a) agonistično delovanje na μ -receptorjih v CŽS, stimulacija μ 1 inducira dihanje, stimulacija μ 2 pa inhibira dihalni center (**analgezija, depresija dihanja**)
- b) agonistično delovanje na κ - in δ -receptorjih v CŽS (**navzea, bruhanje, mioza**), izzvenijo zaradi tolerance
- c) agonistično delovanje na μ -receptorje v GIT (**zaprtje**), ne izzvenijo
- d) dve učinkoviti molekuli: morfin in morfinijev-6-glukuronid
 - 1) morfinijev-6-glukuronid je 2-4 krat močnejši agonist kot morfin
 - 2) morfinijev-6-glukuronid ima večjo afiniteto do μ 1 kot do μ 2 receptorjev



DISTRIBUCIJA UČINKOVIN

Hitrost in obseg distribucije odvisna od:

- dostave ZU s krvjo (konvekcija)
- prehoda ZU iz krvi v tkiva (difuzija)
- afinitete učinkovina – tkivo

Distribucija učinkovin:

- homogena
- nehomogena

PREHOD UČINKOVIN IZ KRVI V TKIVO

Krvne kapilare:

- večja prepustnost kot druge celične membrane
- dober prehod lipofilnih učinkovin

Permeability of Muscle Capillary to Water-Soluble Molecules

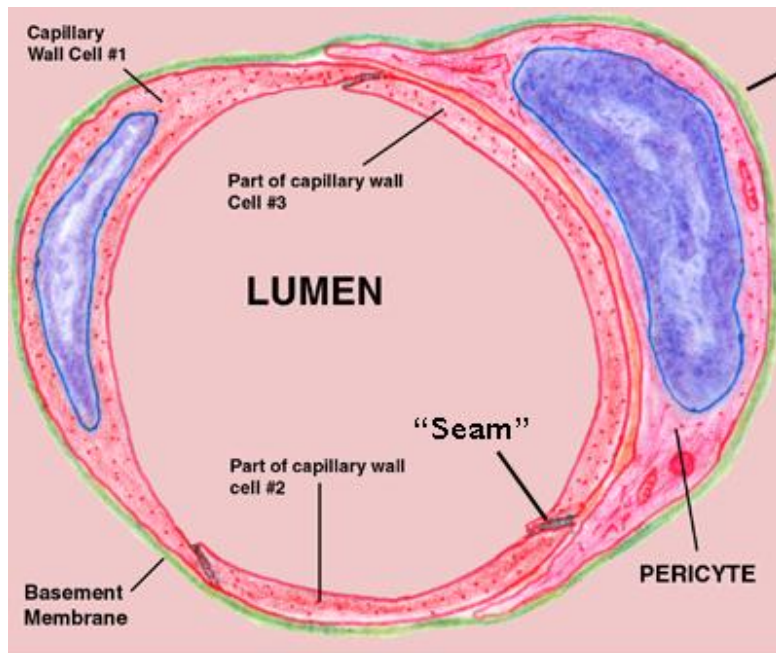
<i>Molecule</i>	<i>Molecular Weight</i>	<i>Diffusion Coefficient Across Capillary Membrane (cm³/s · 100 g)</i>
Water	18	3.7
Urea	60	1.8
Glucose	180	0.64
Raffinose	594	0.24
Inulin	5,500	0.036
Myoglobin	17,000	0.005
Serum albumin	69,000	<0.001

Source: Adapted with permission from reference 3.

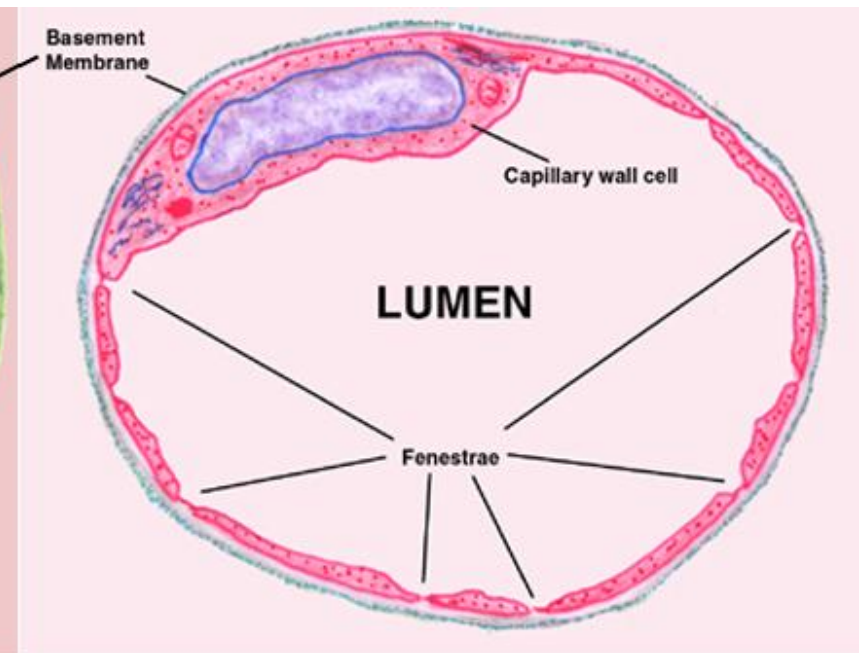
PREHOD UČINKOVIN IZ KRVI V TKIVO

Krvne kapilare:

- različna prepustnost



kontinuirane kapilare

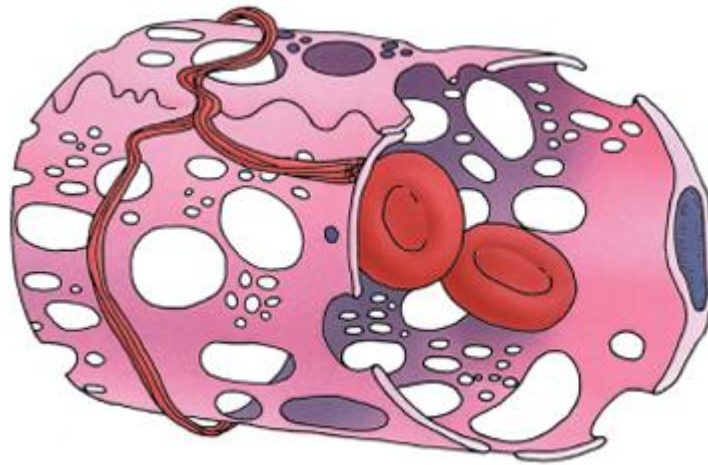


fenestrirane kapilare

PREHOD UČINKOVIN IZ KRVI V TKIVO

Krvne kapilare:

- različna prepustnost



sinusoidne kapilare

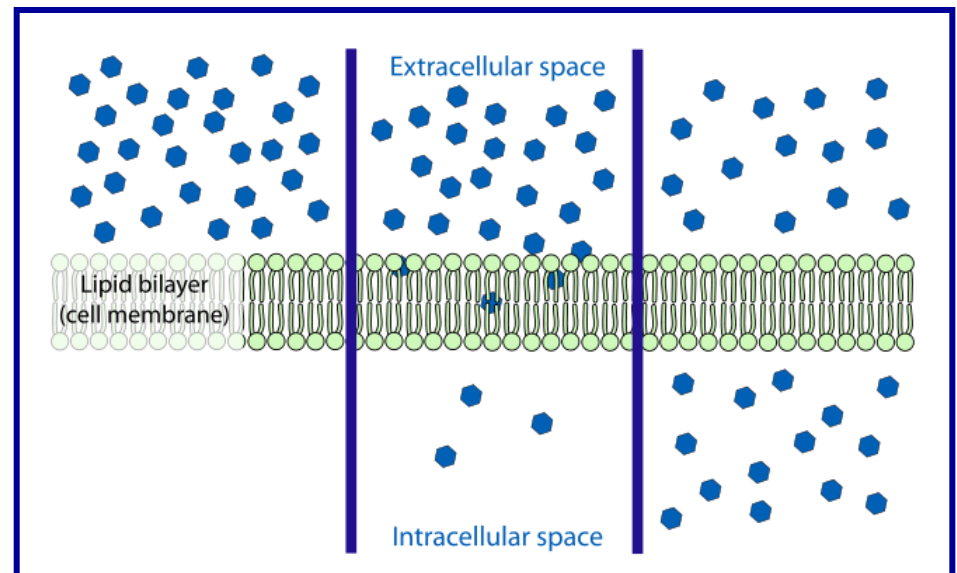
PREHOD UČINKOVIN IZ KRVI V TKIVO

Pasivna difuzija

- v smeri koncentracijskega gradienta
- spontan, od temperature odvisen proces
- Fickov zakon:

$$\frac{dm}{dt} = -D \cdot A \cdot \frac{(c_p - c_t)}{h}$$

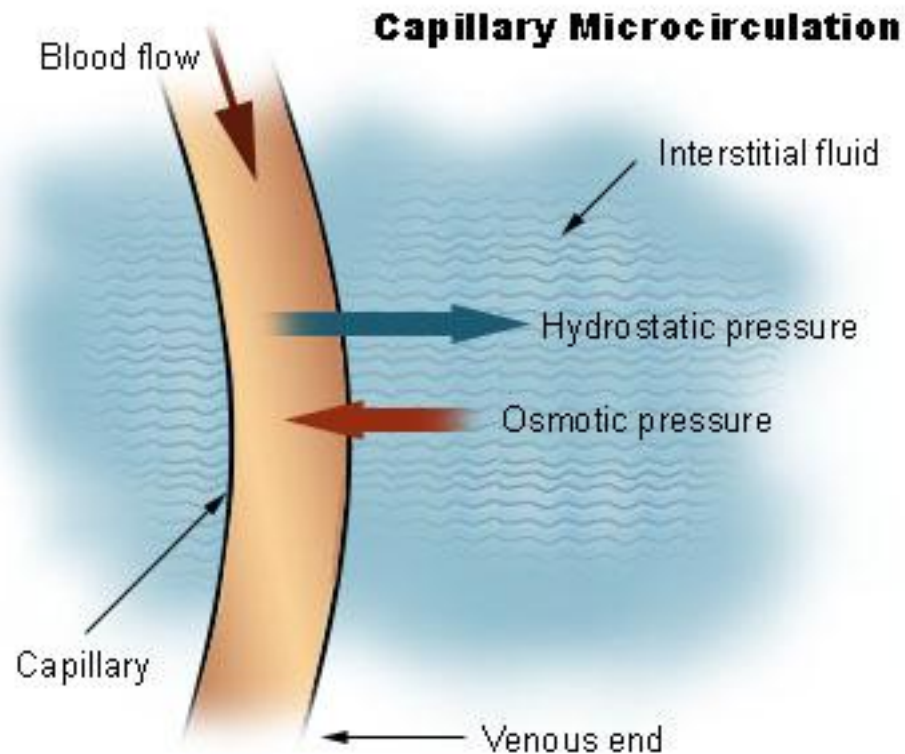
D...difuzijski koeficient
A...površina membrane
h...debelina membrane
 c_p ...konc. ZU v plazmi
 c_t ...konc. ZU v tkivu



PREHOD UČINKOVIN IZ KRVI V TKIVO

Hidrostatski tlak

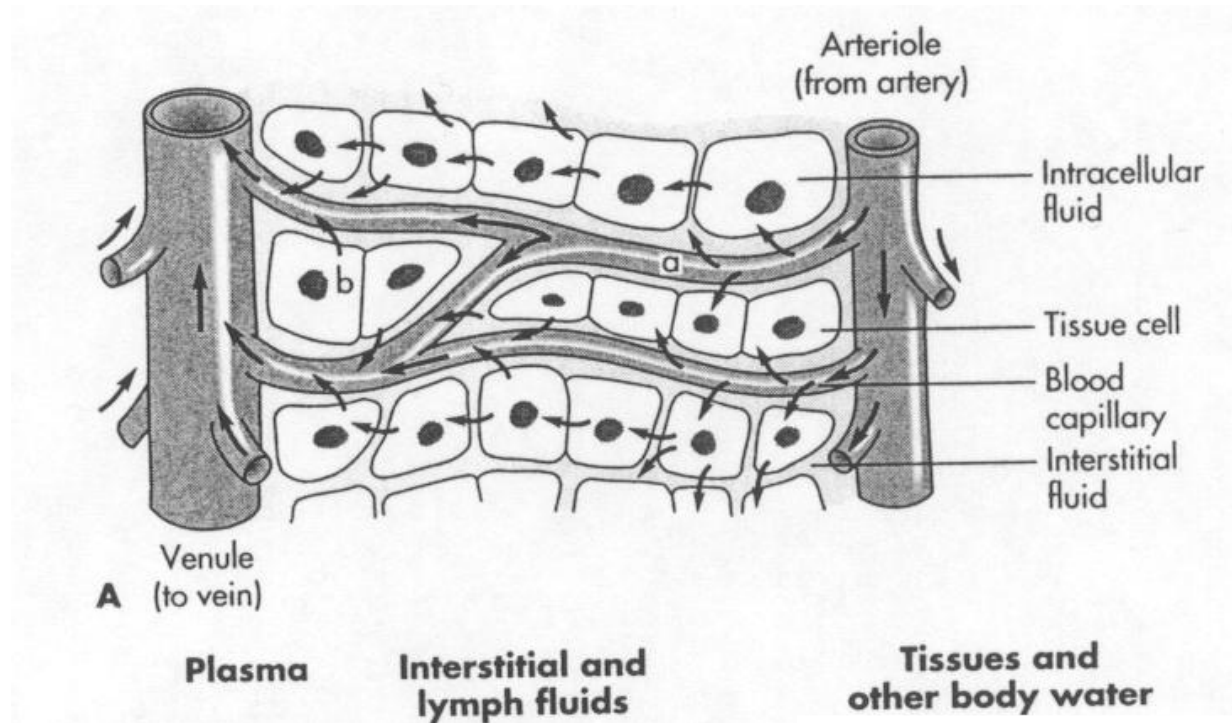
- omogoča prehod tekočine iz kapilar v tkivo
- nasprotuje mu osmotski tlak



PREHOD UČINKOVIN IZ KRVI V TKIVO

Hidrostatski tlak:

- večji na arterijski kot na venski strani kapilar
- omogoča npr. glomerulno filtracijo v ledvicah





DISTRIBUCIJA UČINKOVIN

Perfuzijsko omejena:

- pretok krvi je omejujoč faktor
- dobra difuzija ZU preko membrane (lipofilne ZU)

Difuzijsko omejena:

- pretok krvi ni omejujoč faktor
- slaba difuzija ZU preko membrane (hidrofilne ZU)
- pomembno vlogo imajo lastnosti učinkovine
(molekulska masa, naboj, lipofilnost)

PERFUZIJSKO OMEJENA DISTRIBUCIJA

Pretoki krvi skozi posamezne organe:

Table 10-1. Blood Flow, Perfusion Rate, and Relative Size of Different Organs and Tissues Under Basal Conditions in a Standard 70-kg Human^a

ORGAN ^b	PERCENT OF BODY VOLUME	BLOOD FLOW (mL/min)	PERCENT OF CARDIAC OUTPUT	PERFUSION RATE (mL/min/mL of tissue)
1. Adrenal glands	0.03	25	0.2	1.2
2. Blood	7	(5000) ^b	(100)	—
3. Bone	16	250	5	0.02
4. Brain	2.0	700	14	0.5
5. Fat	20 ^c	200	4	0.03
6. Heart	0.4	200	4	0.6
7. Kidneys	0.5	1100	22	4
8. Liver	2.3	1350	27	0.8
Portal	1.7 (Gut)	(1050)	(21)	—
Arterial	—	(300)	(6)	—
9. Lungs	1.6	(5000)	(100)	10
10. Muscle (inactive)	43	750	15	0.025
11. Skin (cool weather)	11	300	6	0.04
12. Spleen	0.3	77	1.5	0.4
13. Thyroid gland	0.03	50	1	2.4
Total Body	100	5000	100	0.071

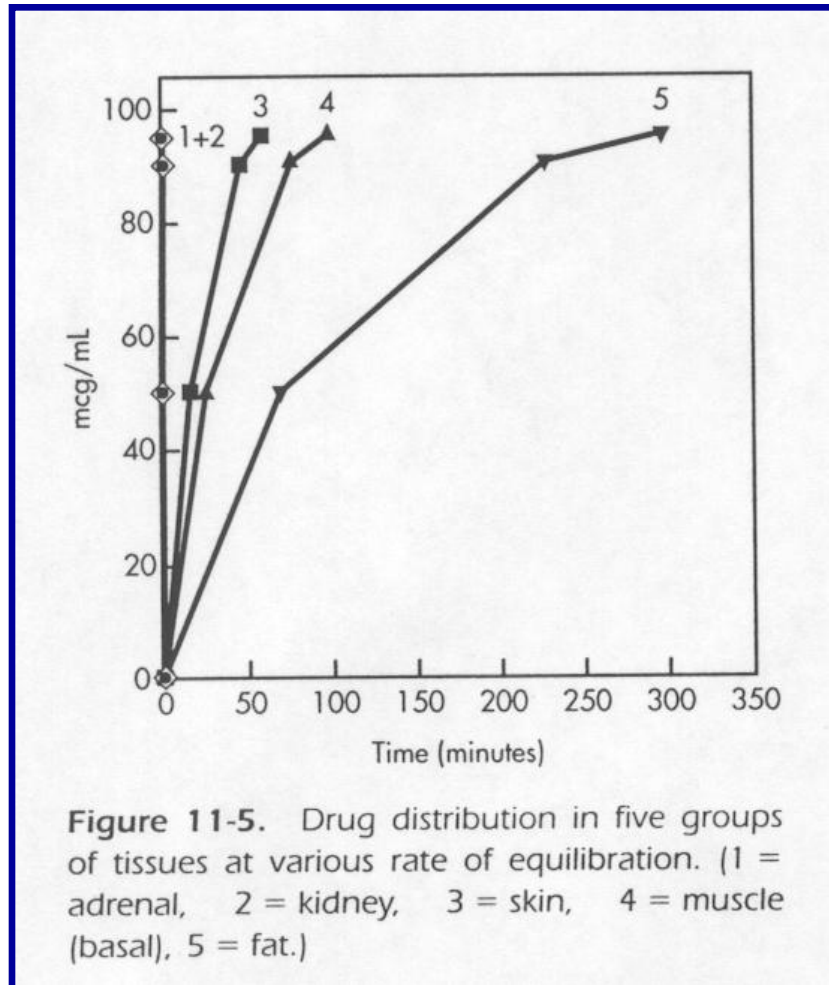
^aCompiled and adapted from data in Guyton, A.C.: *Textbook of Medical Physiology*. 7th Ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1986, p. 230; Lentner, C. (ed.): *Geigy Scientific Tables*. Vol. 1. Edison, NJ, Ciba-Geigy, 1981; and Davies, B., and Morris, T.: *Physiological parameters in laboratory animals and humans*. *Pharm. Res.*, 10:1093-1095, 1993.

^bSome organs, e.g., stomach, intestines, spleen and pancreas are not included.

^cIncludes fat within organs.

PERFUZIJSKO OMEJENA DISTRIBUCIJA

- hitrejša distribucija ZU v dobro prekrvavljene organe



PERFUZIJSKO OMEJENA DISTRIBUCIJA

- čas vzpostavitve distribucijskega ravnotežja odvisen od:
 - prekrvavljenosti tkiva
 - volumna posameznega tkiva
 - afinitete ZU za tkivo

$$t_{d1/2} = \frac{\ln 2 \cdot V \cdot R}{Q}$$

R ... distribucijsko razmerje v ravnotežju

Q ... pretok krvi skozi organ

V ... volumen organa

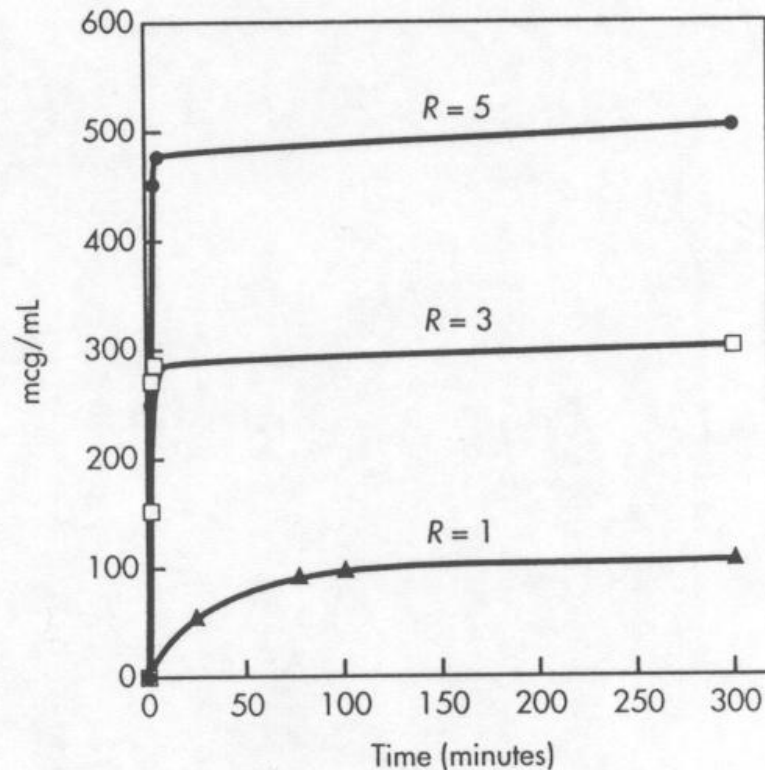


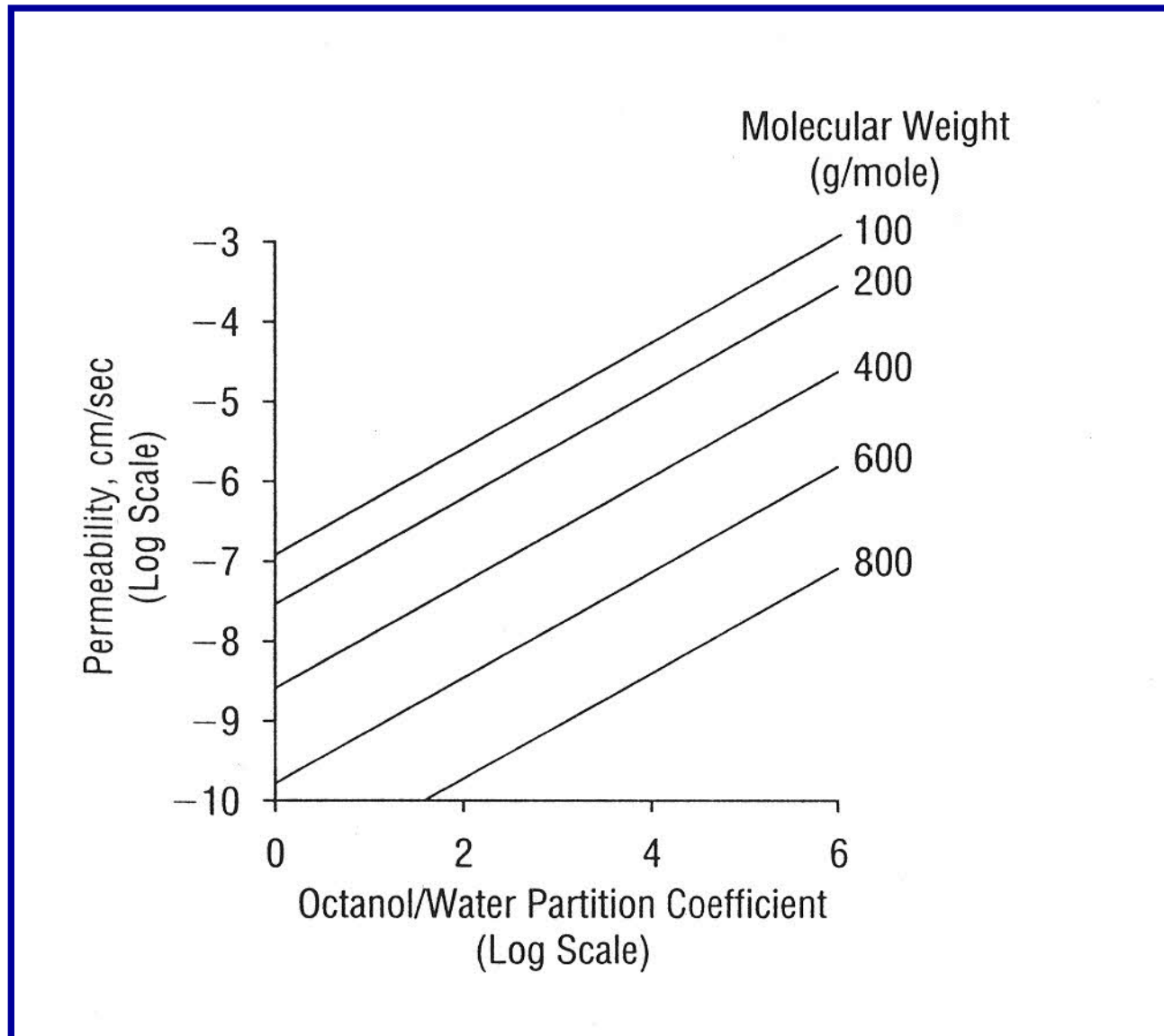
Figure 11-6. Drug distribution in three groups of tissues with various ability to store drug (R). (Top = Adrenal; Middle = Kidney; Bottom = Muscle)



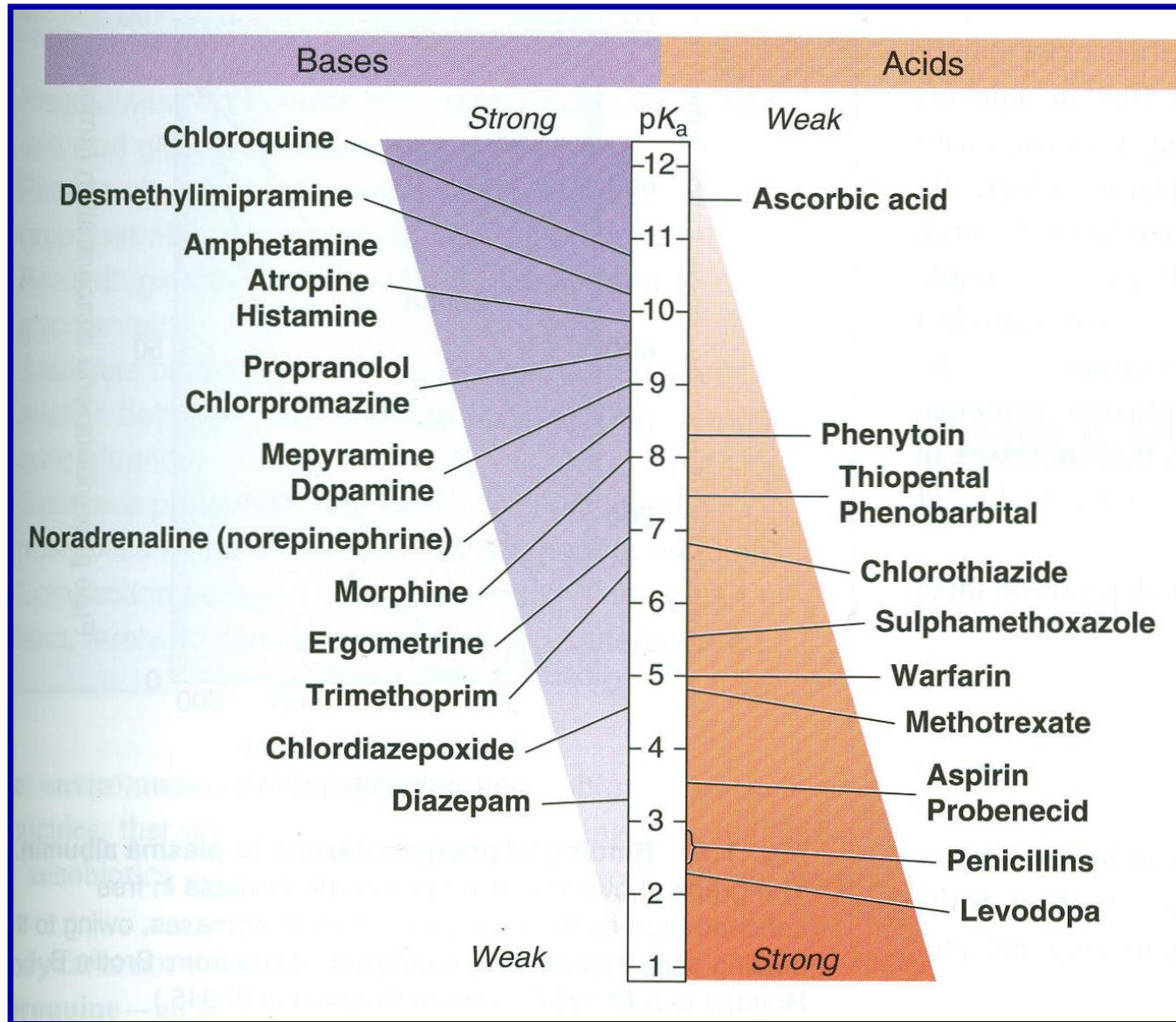
DIFUZIJSKO OMEJENA DISTRIBUCIJA

- slaba difuzija ZU preko membrane omejuje distribucijo
- vnetje poveča permeabilnost membran
- kapilare v nekaterih organih (*jetra, ledvice*) so bolj prepustne
- pomembno vlogo imajo lastnosti učinkovine:
 - molekulska masa
 - velikost molekule
 - naboj
 - lipofilnost

DIFUZIJSKO OMEJENA DISTRIBUCIJA



DIFUZIJSKO OMEJENA DISTRIBUCIJA



DIFUZIJSKO OMEJENA DISTRIBUCIJA

Table 10-2. Physicochemical Properties and Time for Cerebrospinal Fluid Concentration to Reach 50% of Equilibrium Value for Selected Acidic Compounds^a of Fig. 10-3^b

DRUG	pKa	FRACTION UN-IONIZED AT pH 7.4	PARTITION COEFFICIENT OF UN-IONIZED FORM (n-HEPTANE/WATER)	EFFECTIVE PARTITION COEFFICIENT AT pH 7.4 ^c	TIME TO REACH 50% OF EQUILIBRIUM VALUE (MIN)
Thiopental	7.6	0.6	3.3	2.0	1.4 ^d
Pentobarbital	8.1	0.8	0.05	0.042	4
Barbital	7.5	0.6	0.002	0.0012	27
Salicylic acid	3.0	0.004	0.12	0.0005	115
Sulfaguanidine	>10	1.0	0.001	<0.001	231

^aSimilar correlation is observed for basic compounds.

^bData from reference in Fig. 10-3 and Hogben, C.A.M., Tocco, D.J., Brodie, B.B., and Schanker, L.S.: On the mechanism of intestinal absorption of drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 125:275-286, 1959.

^cFraction un-ionized at pH 7.4 times partition coefficient of un-ionized form.

^dProbably perfusion rate-limited.

DIFUZIJSKO OMEJENA DISTRIBUCIJA

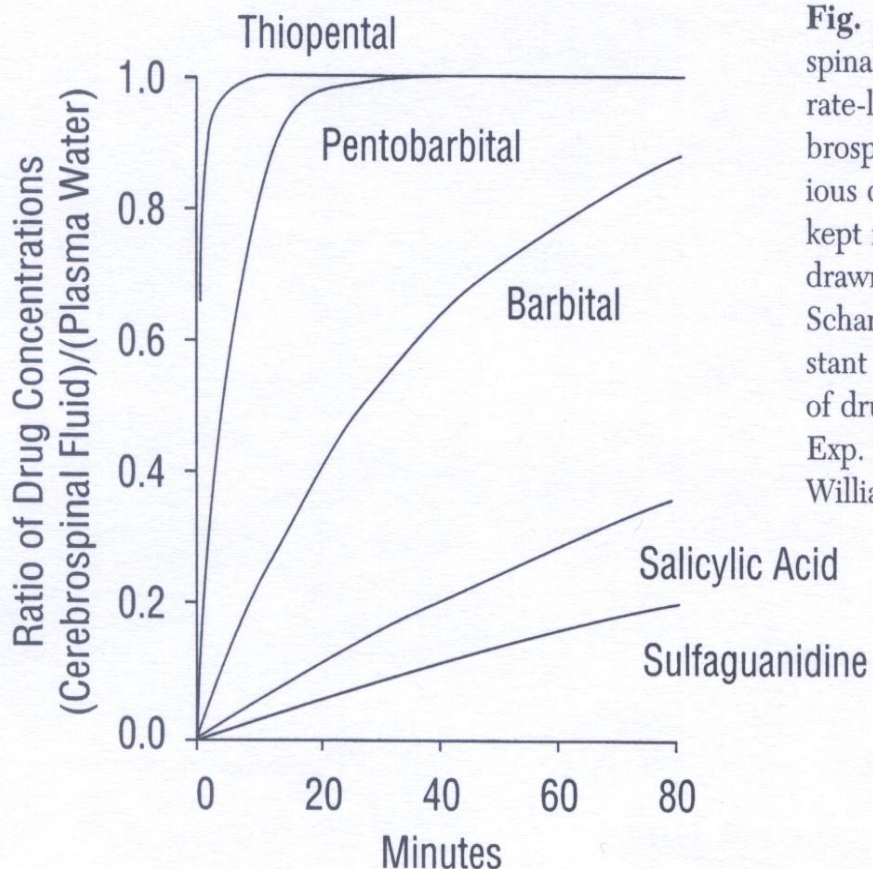


Fig. 10-3. Equilibration of drug in the cerebrospinal fluid with that in plasma is often permeability rate-limited. The ratio of drug concentrations (cerebrospinal fluid/unbound in plasma) is shown for various drugs in a dog. The plasma concentration was kept relatively constant throughout the study. (Redrawn from the data of Brodie, B.B., Kurz, H., and Schanker, L.S.: The importance of dissociation constant and lipid solubility in influencing the passage of drugs into the cerebrospinal fluid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 130:20-25, 1960. Copyright 1960, The Williams & Wilkins Co., Baltimore.)

DRUG	EFFECTIVE PARTITION COEFFICIENT AT pH 7.4°	TIME TO REACH 50% OF EQUILIBRIUM VALUE (MIN)
Thiopental	2.0	1.4 ^d
Pentobarbital	0.042	4
Barbitol	0.0012	27
Salicylic acid	0.0005	115
Sulfaguanidine	<0.001	231



DISTRIBUCIJA UČINKOVIN V TKIVA

Hitrost in obseg distribucije v tkiva odvisna od:

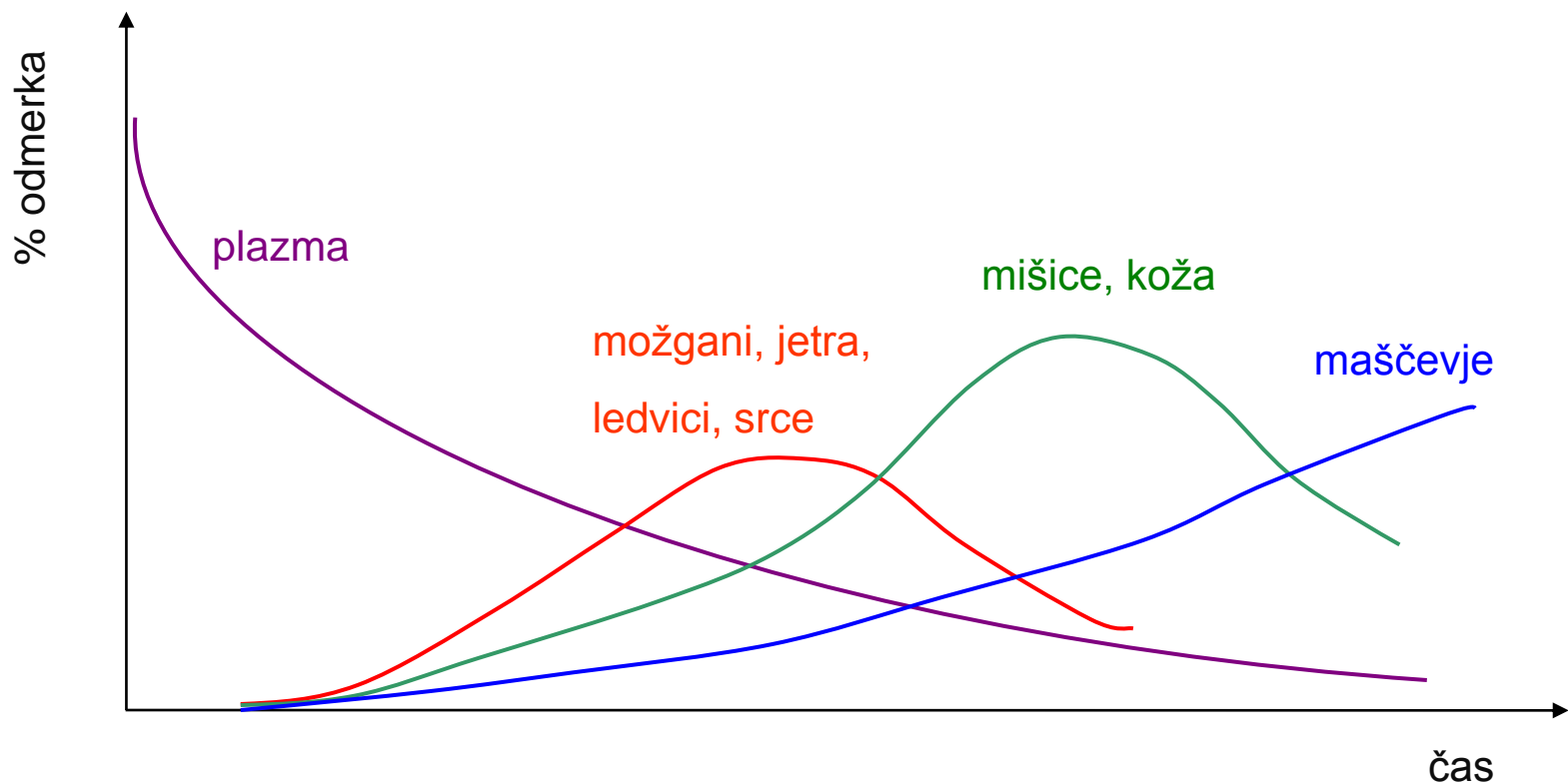
- lastnosti ZU:
 - afiniteta za določeno tkivo
 - sposobnost difuzije
- regionalnega pretoka krvi
- tkivnega volumna

- večinoma reverzibilen proces
- konc. v tkivu lahko ↑ kot v plazmi
(zaradi intenzivne vezave oz. aktivnega transporta)

DISTRIBUCIJA UČINKOVIN V TKIVA

■ Maščevje:

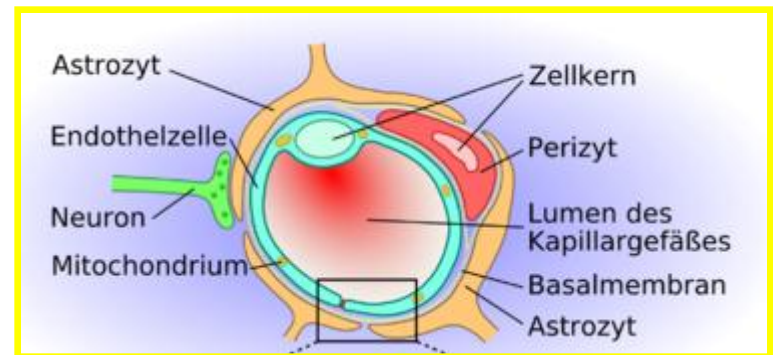
- stabilne zaloge lipofilnih učinkovin (\downarrow krvni pretok)



DISTRIBUCIJA UČINKOVIN V TKIVA

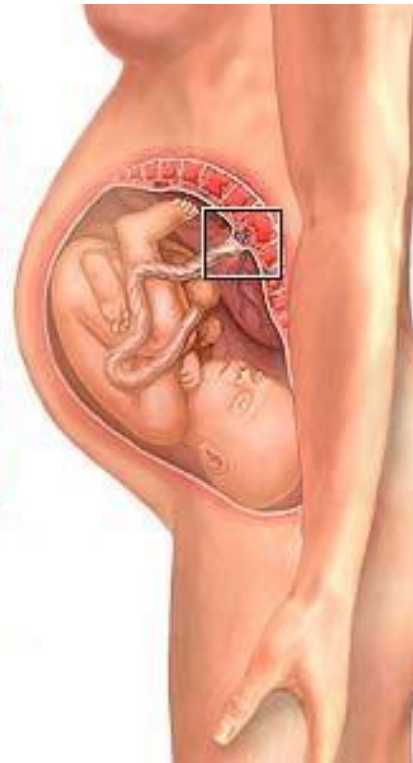
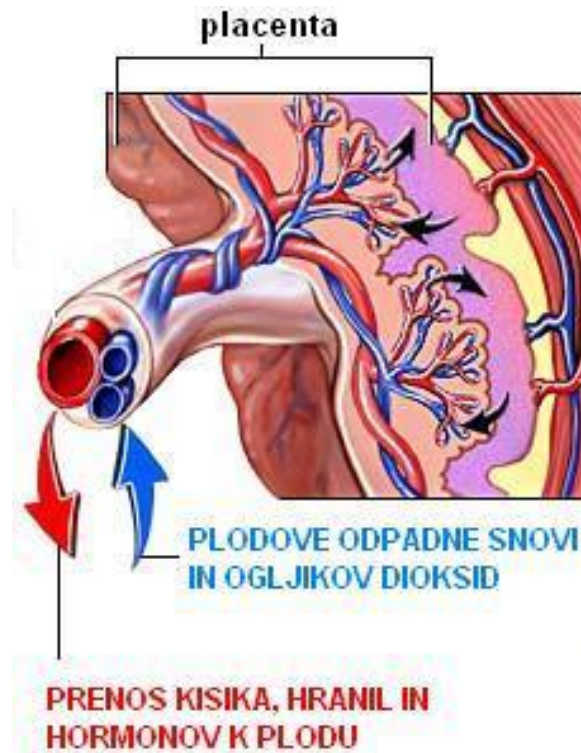
- **Kosti**
 - bisfosfonati
 - tetraciklini
 - težke kovine

- **Krvno - možganska bariera**
 - kontinuirane kapilare
 - glia celice



DISTRIBUCIJA UČINKOVIN V TKIVA

- Placenta





DISTRIBUCIJA UČINKOVIN V TKIVA

Vpliv učinkovine na plod odvisen od :

- obdobja nosečnosti
- odmerka zdravila
- trajanje terapije

Možne so morfološke ali funkcionalne okvare plodovih organov, celo smrt ploda.



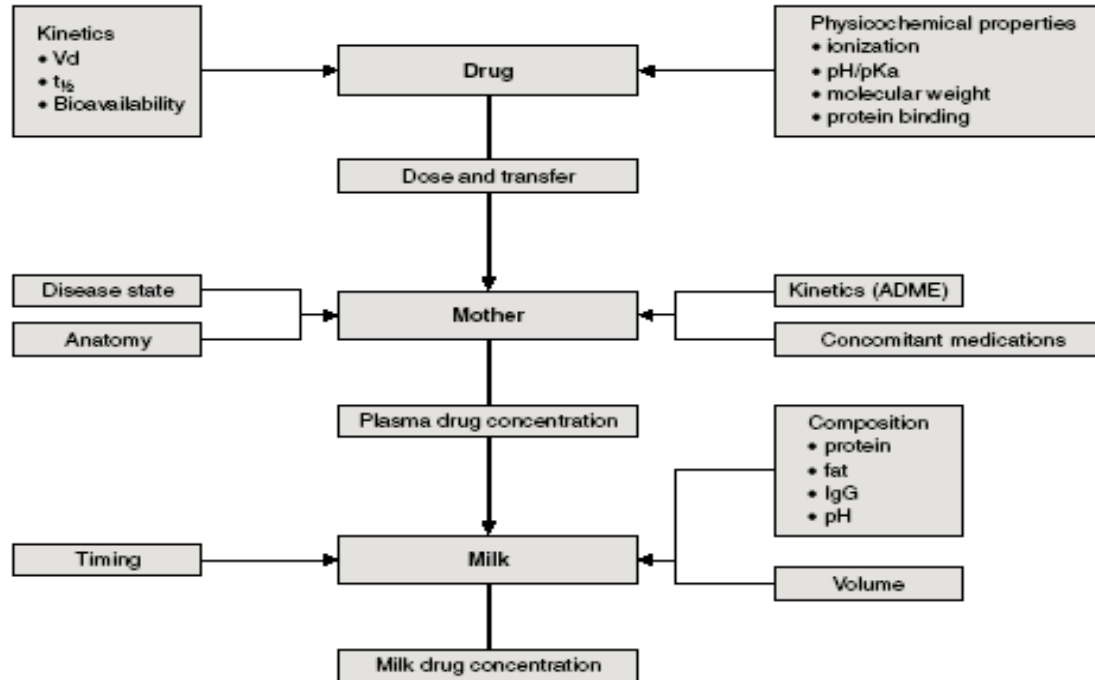
VPLIV ZDRAVIL NA PLOD

Skupina X (zdravilo kontraindicirano v nosečnosti):

- enalapril
(zlasti v 2. in 3. trimesečju)
- varfarin
(1. trimesečje: teratogen, 3. trimesečje: krvavitve pri plodu in ob porodu)
- statini oz. zaviralci HMG-CoA reduktaze
- nikotin – žvečilne tablete

DISTRIBUCIJA UČINKOVIN V TKIVA

■ Materino mleko



VOLUMEN DISTRIBUCIJE

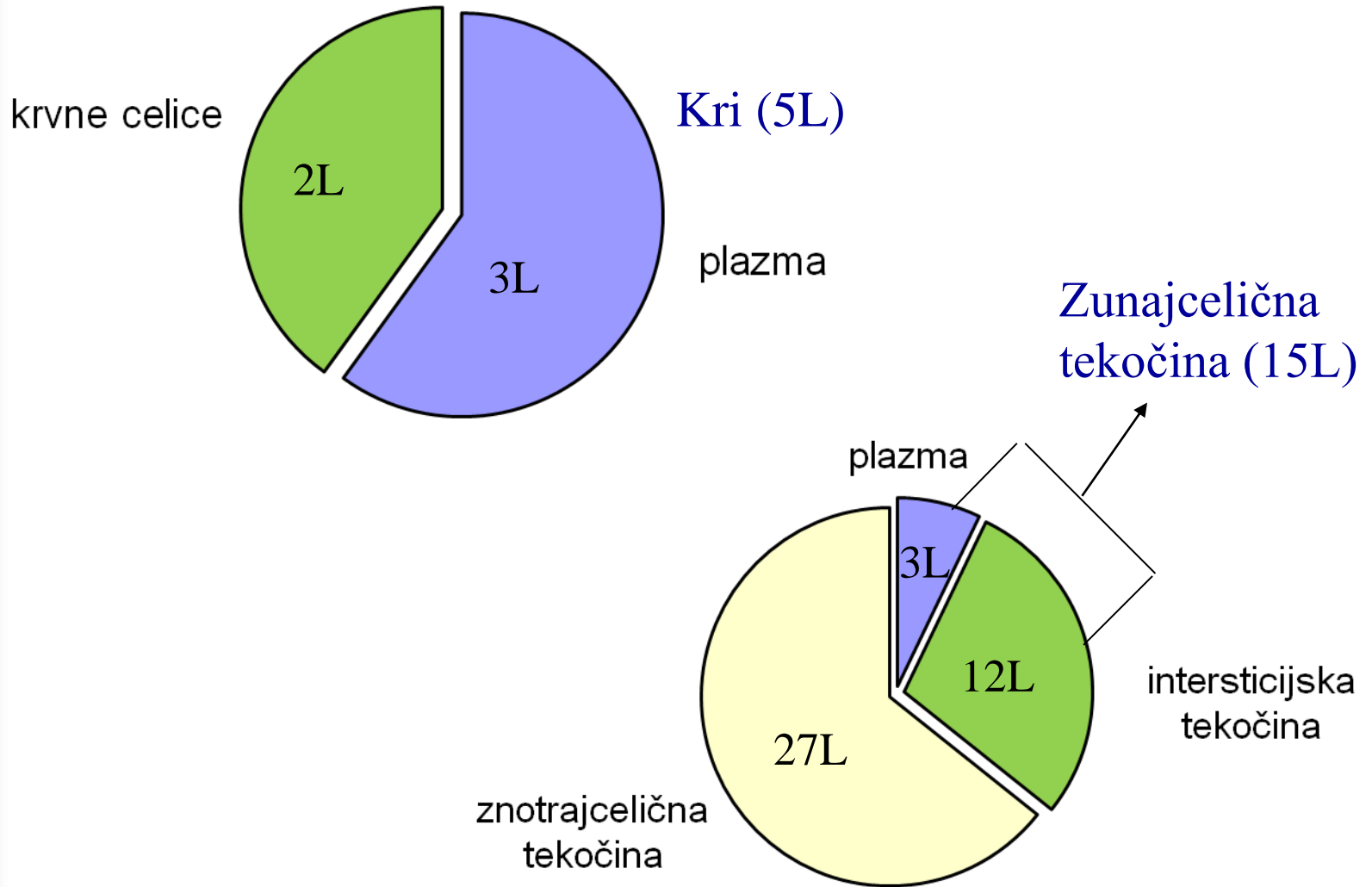
- (navidezni) volumen distribucije
- merilo za obseg distribucije

$$V_d = \frac{D_t}{c_p}$$

D_t ... celokupna količina ZU v telesu

c_p ... celokupna konc. ZU v plazmi

TELESNE TEKOČINE



TELESNE TEKOČINE

Pravilo tretjin

Človek (70 kg)



2/3 vode (46.7 L)



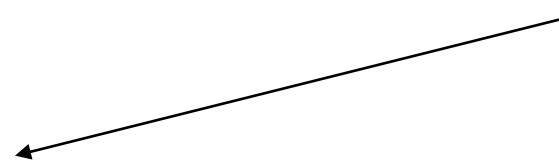
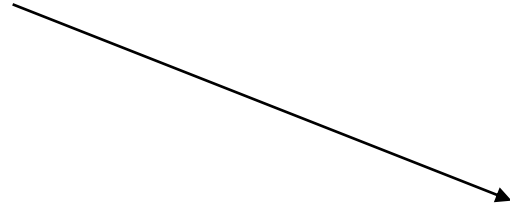
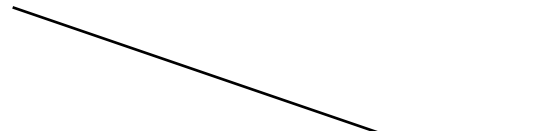
2/3 intracelularno (31.1 L)

2/3 intersticiji (10.4 L)

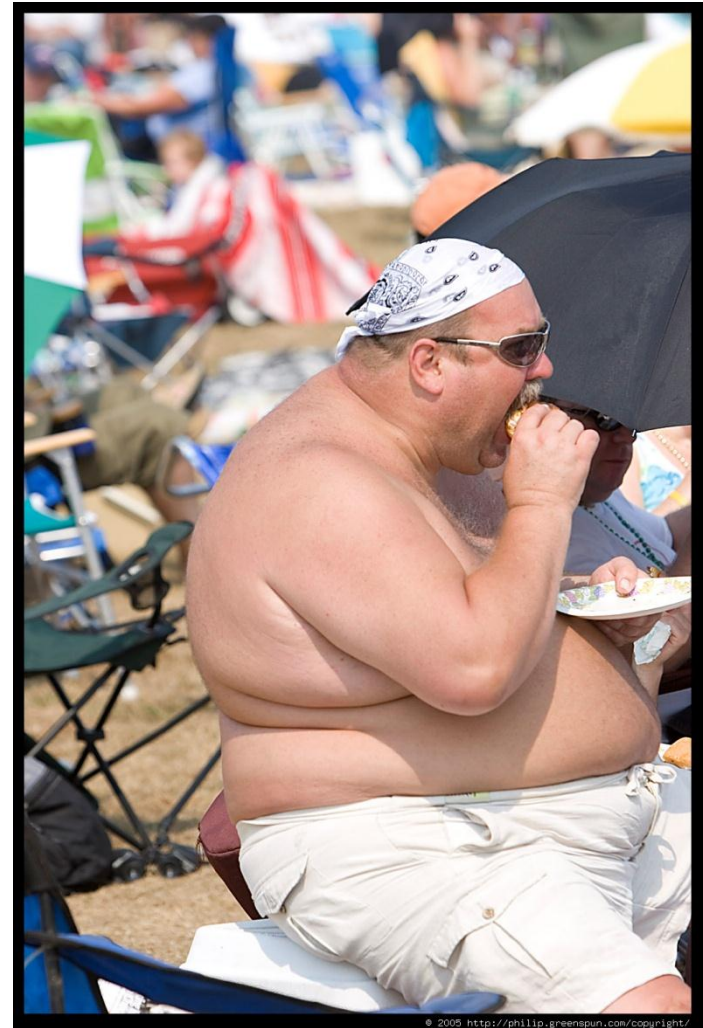
1/3 suha snov (23.3 kg)

1/3 ekstracelularno (15.6 L)

1/3 kri (5.2 L)

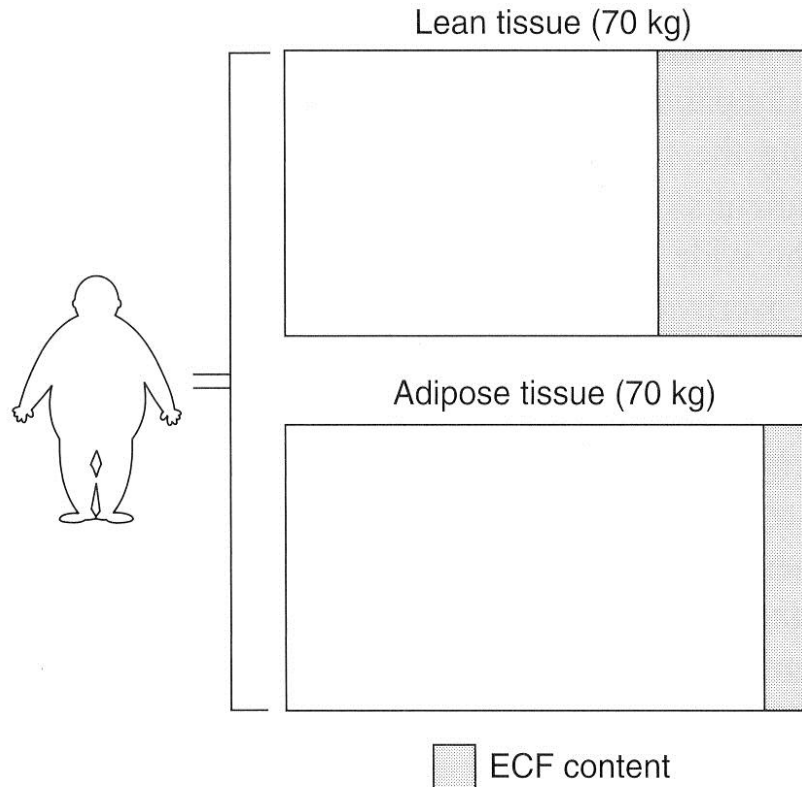


TELESNE TEKOČINE



VOLUMEN DISTRIBUCIJE

140 kg Obese Patient with Ideal Body Weight of 70 kg



$$V_d = 0,26 \text{ (idealna TM)} + 0,4 \text{ (dejanska TM} - \text{idealna TM)}$$

VOLUMEN DISTRIBUCIJE

$$V_d = \frac{D_t}{C_p}$$

D_t ... celokupna količina ZU v telesu

C_p ... celokupna konc. ZU v plazmi

V_d (L)	D_t (mg)	C_p (mg/L)
3	100	33,3
15	100	6,7
42	100	2,4

VOLUMEN DISTRIBUCIJE

$$V_d = \frac{D_t}{C_p}$$

D_t ... celokupna količina ZU v telesu (mg)

C_p ... celokupna konc. ZU v plazmi (mg/L)

UČINKOVINA	D_t (mg)	C_p (mg/L)	V_d (L)
A	100	10	
B	100	2,5	
C	100	1	
D	100	0,2	

VOLUMEN DISTRIBUCIJE

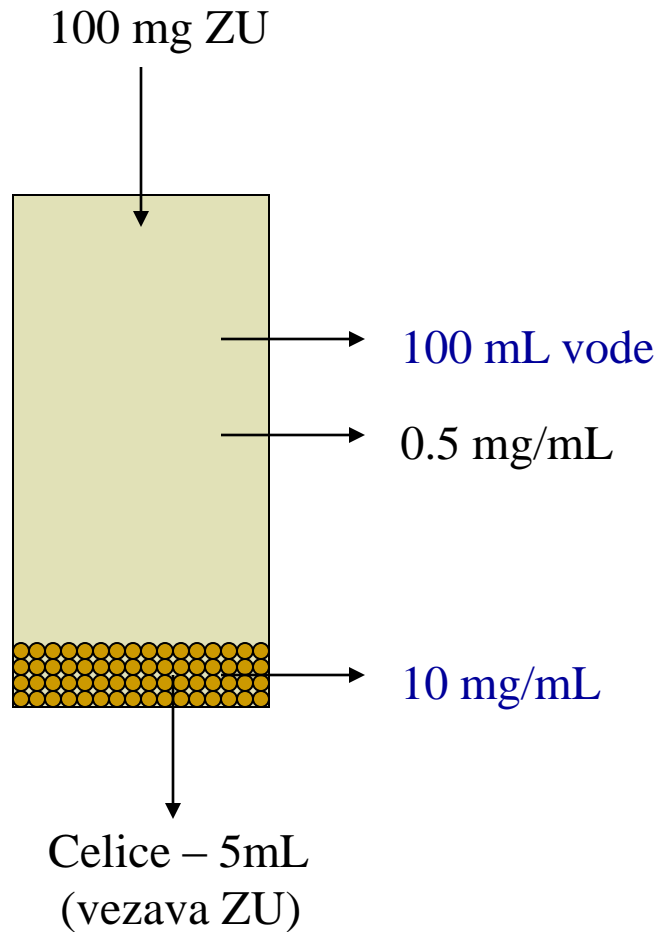
$$V_d = \frac{D_t}{C_p}$$

D_t ... celokupna količina ZU v telesu (mg)

C_p ... celokupna konc. ZU v plazmi (mg/L)

UČINKOVINA	D_t (mg)	C_p (mg/L)	V_d (L)
A	100	10	10
B	100	2,5	40
C	100	1	100
D	100	0,2	500

VOLUMEN DISTRIBUCIJE



Navidezni volumen distribucije

$$\frac{100 \text{ mg}}{0.5 \text{ mg/mL}} = 200 \text{ mL}$$

- ZU v celicah: 50 mg
- ZU v vodi: 50 mg

Volumen vodnega prostora

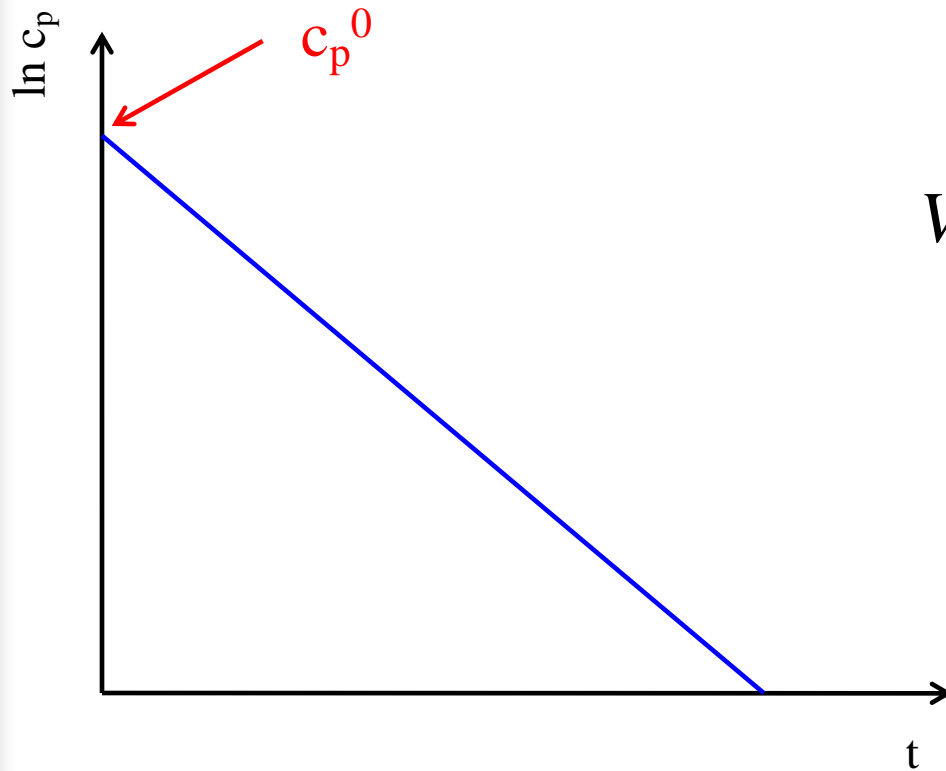
$$\frac{50 \text{ mg}}{0.5 \text{ mg/mL}} = 100 \text{ mL}$$

Volumen celic

$$\frac{50 \text{ mg}}{10 \text{ mg/mL}} = 5 \text{ mL}$$

VOLUMEN DISTRIBUCIJE

Izračun V_d po aplikaciji i.v. injekcije



$$V_d = \frac{D_t}{C_p^0}$$

VOLUMEN DISTRIBUCIJE

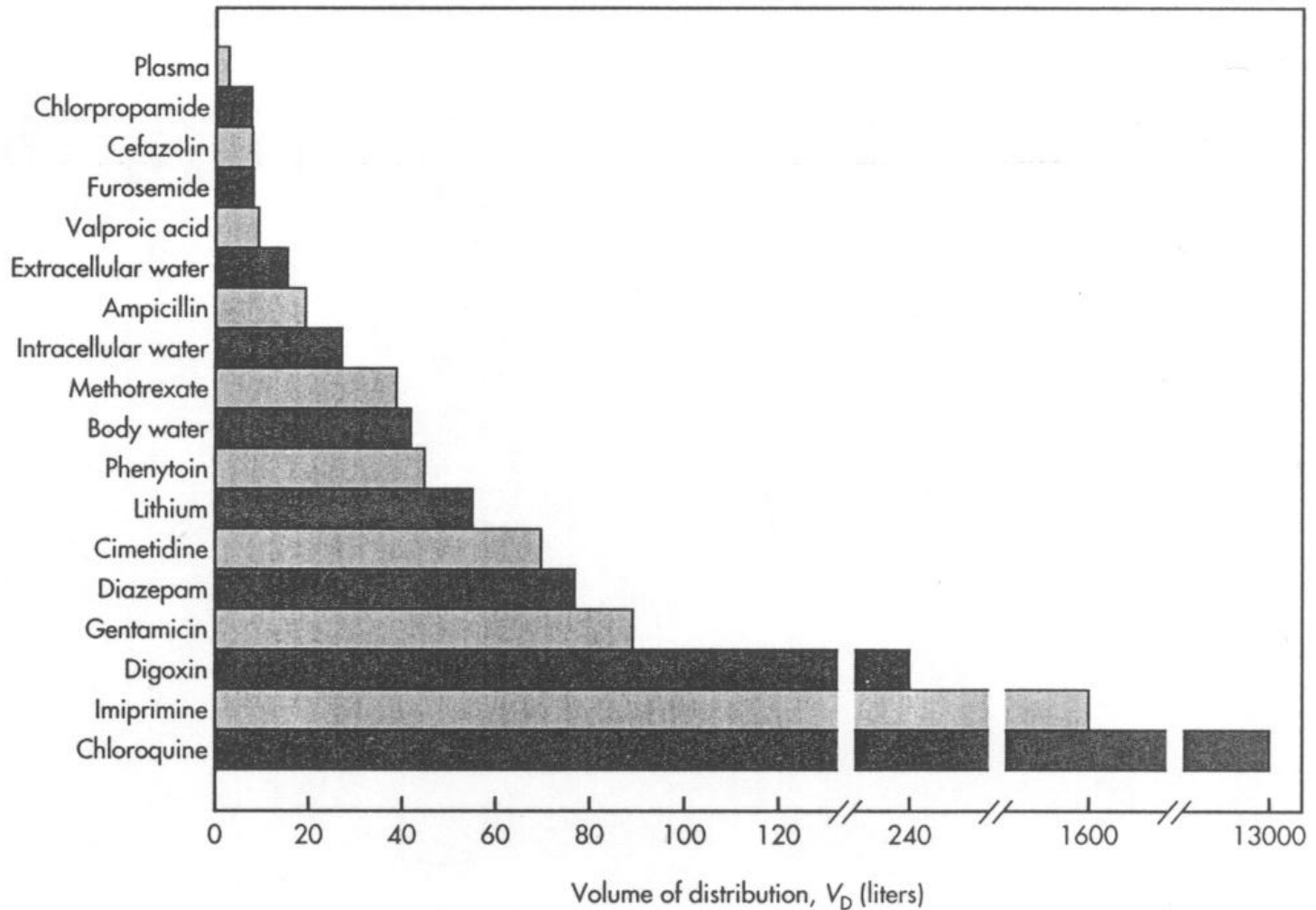
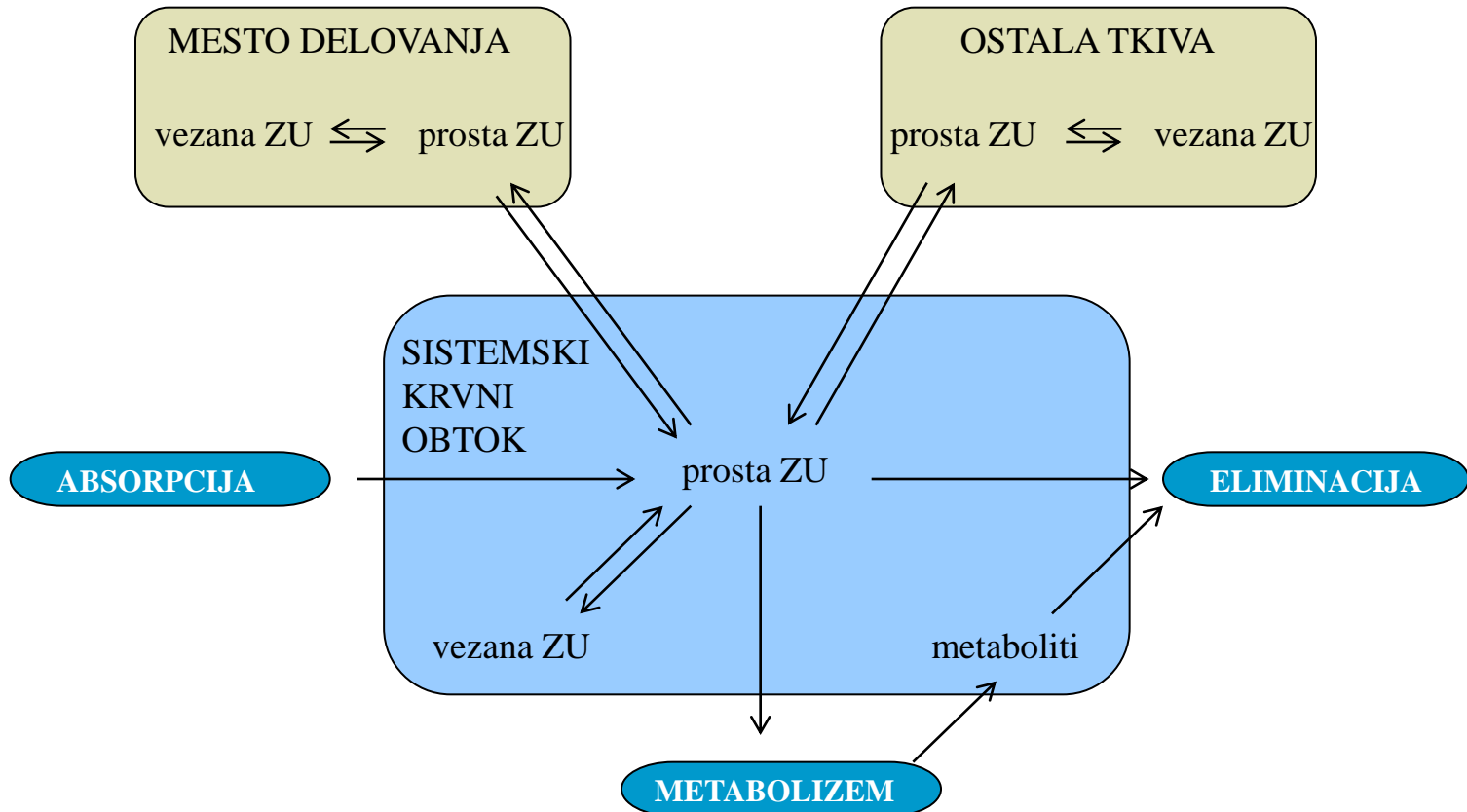


Figure 11-10. Lists of steady-state volumes of distribution of 10 common drugs in ascending order showing various factors affect V_D . Drugs with high V_D generally has high tissue affinity or low binding to serum albumin. Polar or hydrophilic drugs tend to have V_D similar to the volume of extracellular water.

VOLUMEN DISTRIBUCIJE

- $\downarrow V_d \rightarrow \uparrow$ celokupna konc. ZU v plazmi
 - majhna distribucija ZU v tkiva
 - velika vezava ZU na plazemske proteine



VEZAVA NA PLAZEMSKE PROTEINE

Percent Binding of Drugs to Plasma Proteins at Therapeutic Drug Concentrations

<i>Drug</i>	<i>Percent Bound</i>	<i>Drug</i>	<i>Percent Bound</i>
Diazoxide	99	Methotrexate	45
Dicoumarol	98	Methadone	40
Diazepam	96	Meperidine	40
Digitoxin	95	Phenacetin	30
Prednisone	90	Acetaminophen	25
Phenytoin	87	Ampicillin	25
Riafampin	85	Digoxin	23
Chlorpropamide	80	Cephalexin	22
Pentothal	75	Barbital	10
Carbamazepine	72	Promethazine	8
<i>p</i> -Aminosalicylate	65	Antipyrine	4
Glutethimide	54	Isoniazid	0
Carbenicillin	47		



VEZAVA NA PLAZEMSKKE PROTEINE

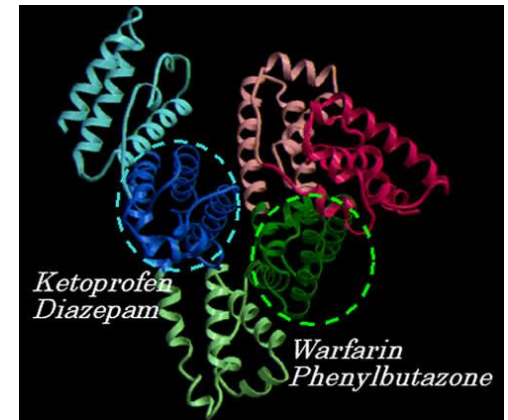
Normalna konc. plazemskih proteinov: 65-80 g/L

- albumini
- α_1 -kisli glikoproteini
- lipoproteini
- imunoglobulini (IgG)
- fibrinogen
- (eritrociti)

VEZAVA NA PLAZEMSKÉ PROTEINE

Albumini:

- 35-50 g/L
- tudi v intersticijski tekočini
- vzdrževanje osmotskega tlaka plazme
- transport endogenih in eksogenih snovi
- vezava predvsem kislih učinkovin (salicilati, penicilini,...)



α_1 -Kisli glikoproteini:

- 0.4-1 g/L
- vezava predvsem bazičnih učinkovin (propranolol, imipramin, lidokain)



VEZAVA NA PLAZEMSKKE PROTEINE

Imunoglobulini:

- transport endogenih snovi (kortikosteroidi)

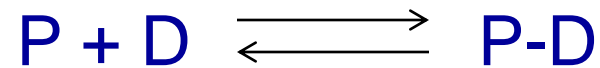
Lipoproteini:

- VLDL, LDL, HDL
- spremenljive plazemske konc.
- transport plazemskih lipidov
- predvsem vezava ZU, ko se albumini zasedijo

Eritrociti:

- vezava endogenih in eksogenih snovi
- hematokrit vpliva na vezavo

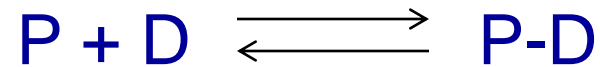
VEZAVA NA PLAZEMSKÉ PROTEINE



Parametri vezave:

- Afinitetna konstanta (K_a)
- Število vezavnih mest (n)
- Število razredov vezave
- Odstotek vezave (β)
- Stopnja vezave (v)

VEZAVA NA PLAZEMSKÉ PROTEINE

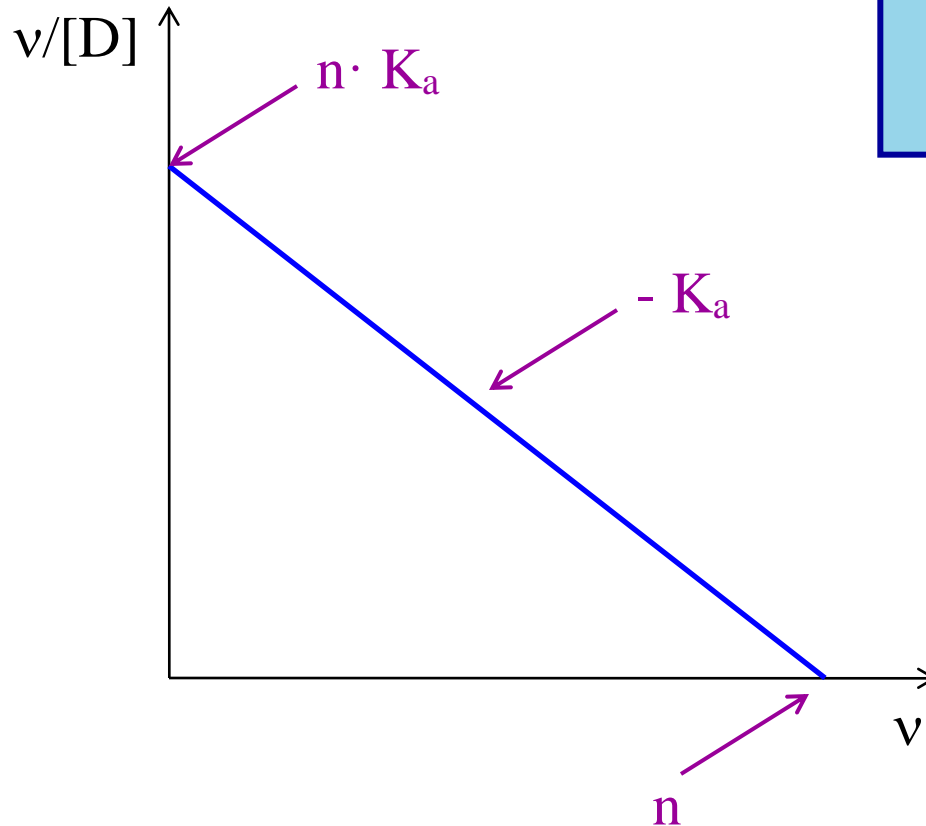


Metode:

- Ravnotežna dializa
- Ultrafiltracija
- Ultracentrifugiranje
- Gelska filtracija

VEZAVA NA PLAZEMSKÉ PROTEINE

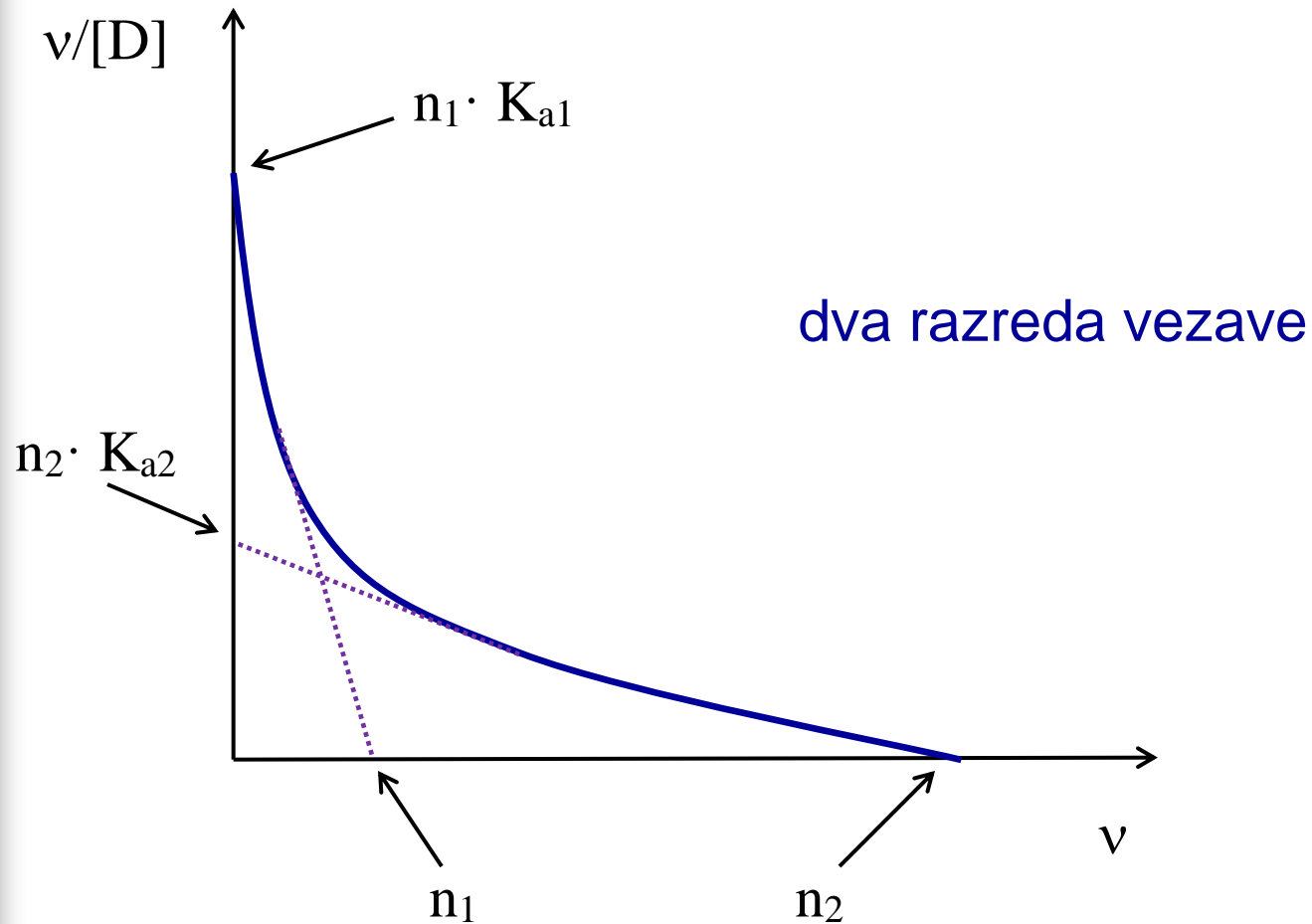
Scatchardov diagram:



$$\frac{v}{[D]} = n \cdot K_a - K_a \cdot v$$

VEZAVA NA PLAZEMSKKE PROTEINE

Scatchardov diagram:





VEZAVA NA PLAZEMSKÉ PROTEINE

Na interakcijo ZU-protein vplivajo:

1. Učinkovina:
(fizikalno – kemijske lastnosti, koncentracija)
2. Protein:
(fizikalno – kemijske lastnosti, koncentracija)
3. Afiniteta med učinkovino in proteinom
4. Interakcije med učinkovinami
(kompeticija, alosterični efekt)
5. Patofiziološko stanje bolnika

VEZAVA NA PLAZEMSKE PROTEINE

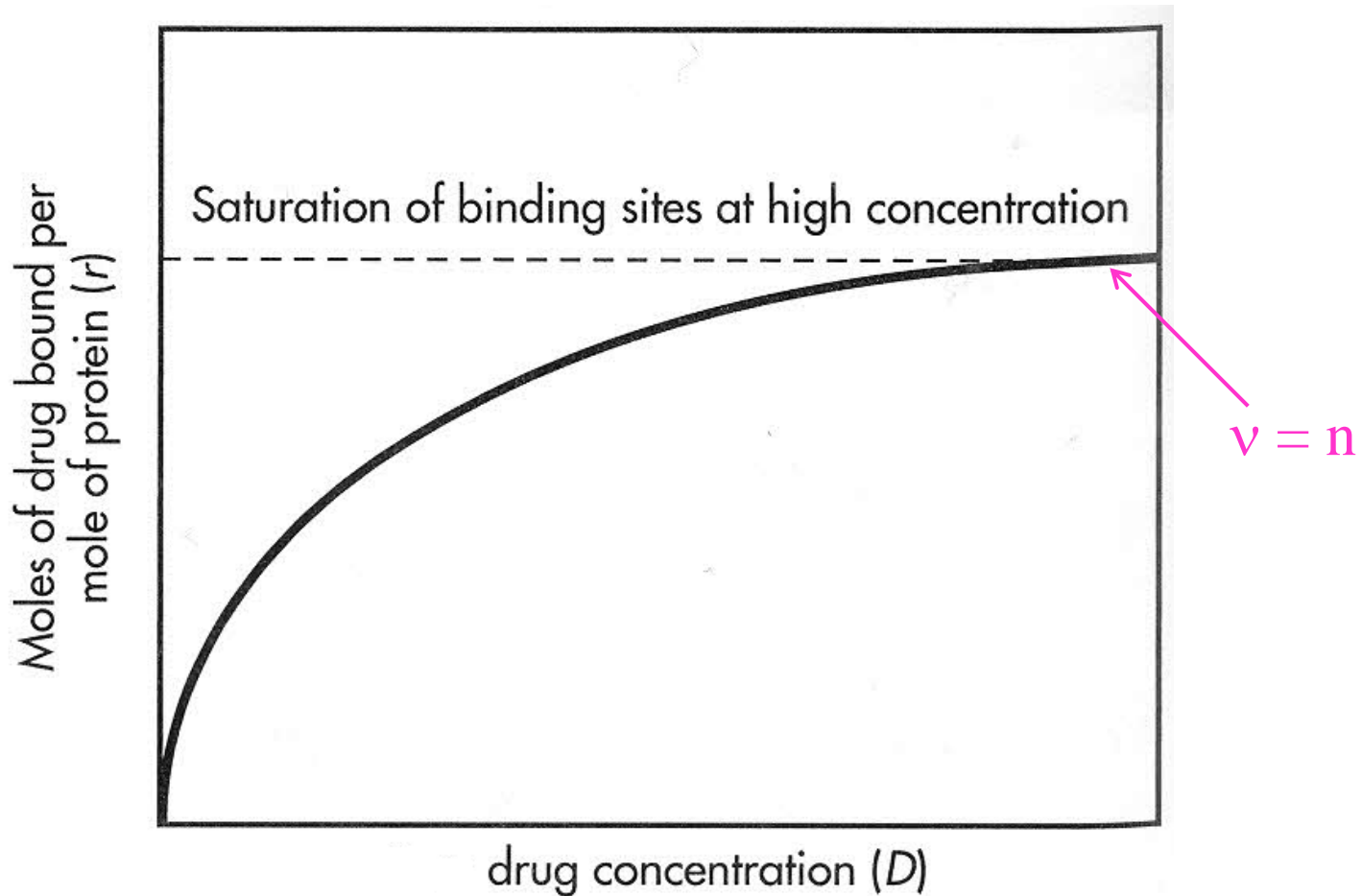
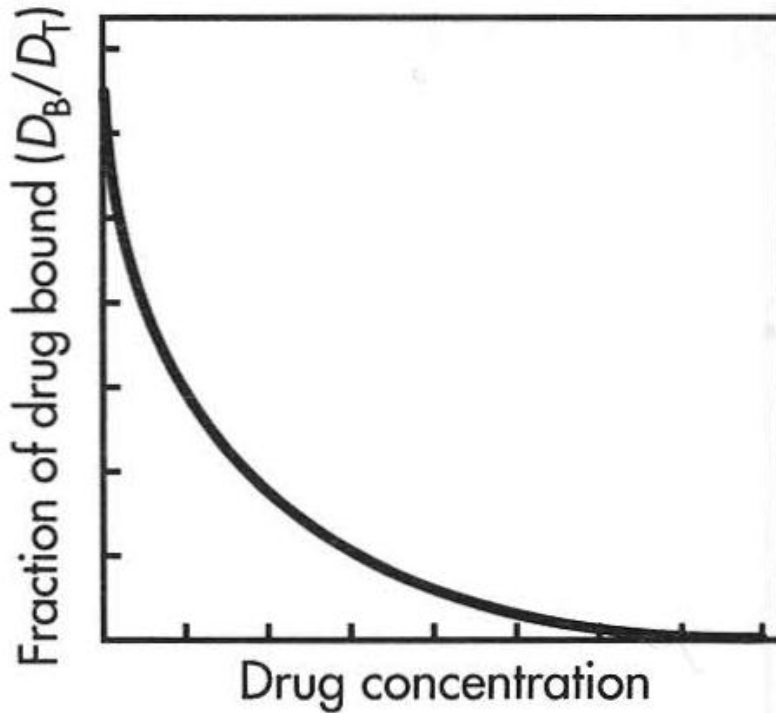


Figure 10-13. Graphical representation of Equation 10.20, showing saturation of protein at high drug concentrations.

VEZAVA NA PLAZEMSKESKE PROTEINE

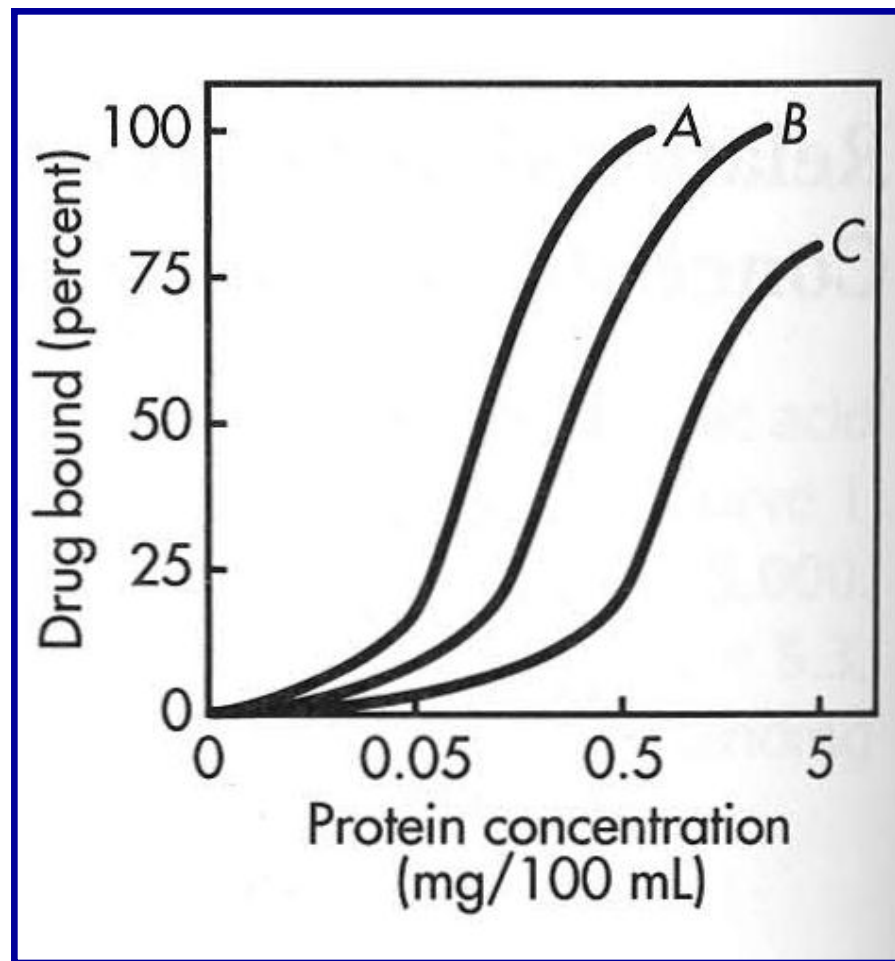
- delež vezane učinkovine je odvisen od konc. ZU in plazemskih proteinov



za večino ZU je v območju terapevtskih konc. vezava na plazemske proteine linearna

Figure 10-19. Fraction of drug bound versus drug concentration at constant protein concentration.

VEZAVA NA PLAZEMSKE PROTEINE





VEZAVA NA PLAZEMSKÉ PROTEINE

Na koncentracijo plazemskih proteinov vplivajo:

- vnos proteinov (malabsorpcija)
- sinteza proteinov (jetrna obolenja)
- razgradnja proteinov (hipertiroidizem)
- distribucija proteinov (hujše opekline)
- eliminacija proteinov (ledvična obolenja)
- dehidracija

VEZAVA NA PLAZEMSKÉ PROTEINE

PRIMER:

Triciklični antidepresiv IMIPRAMIN

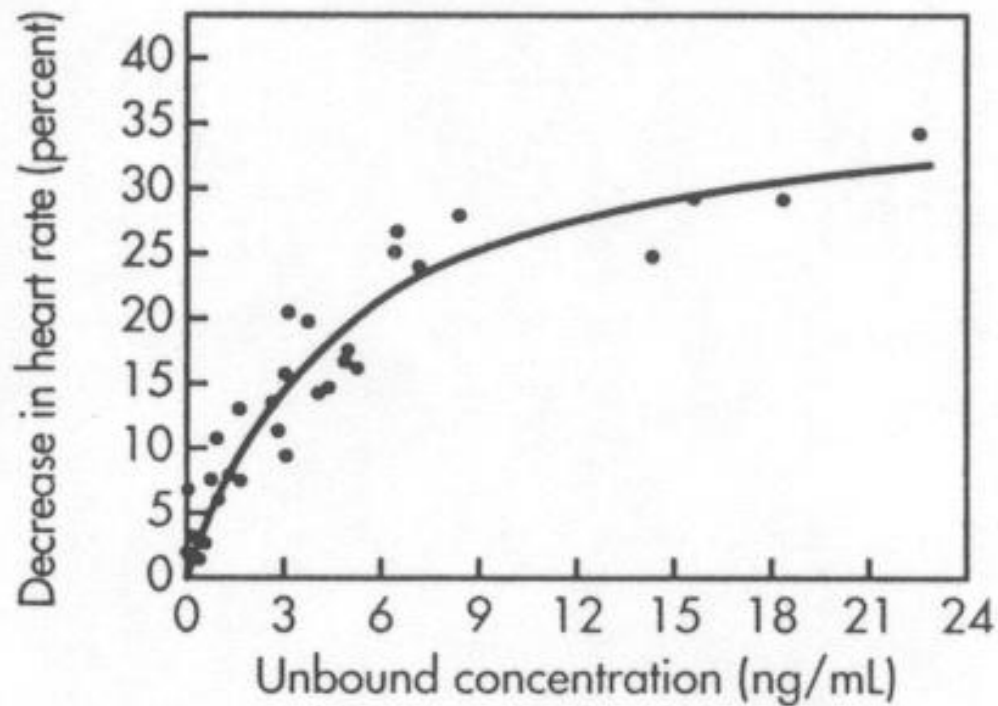
Poskusi na podganah:

IMIPRAMIN	norm. α_1 - KGP	8.6x \uparrow α_1 - KGP
konc. v serumu (ng/mL)	320	860
konc. v možganih (ng/mL)	7308	3863

VEZAVA NA PLAZEMSKKE PROTEINE

PRIMER:

Zaviralec adrenergičnih receptorjev beta PROPRANOLOL



VEZAVA NA PLAZEMSKE PROTEINE

Spojine C izpodrine učinkovini A in B iz vezavnih mest na plazemskih proteinih:

učinkovina	odstotek vezave	
	normalno	v prisotnosti spojine C
A	95%	90%
B	10%	5%

- učinkovina A: **100% več proste učinkovine**
- učinkovina B: **5,6% več proste učinkovine**

VEZAVA NA PLAZEMSKÉ PROTEINE

- ↓ vezava na plazemske proteine:

↑ konc. proste ZU v plazmi

↑ prehod ZU v ledvici, jetra
(prehodno ↑ eliminacija)

↑ ZU doseže mesto
delovanja (↑ farmakološki
ali toksični učinek)

↓ konc. proste ZU v plazmi

- večja občutljivost ZU, ki so visoko vezane na plazemske proteine (>95%) in imajo nizek terapevtski indeks

VEZAVA NA PLAZEMSKE PROTEINE

$$\text{Terapevtski indeks} = \frac{\text{TD}_{50}}{\text{ED}_{50}}$$

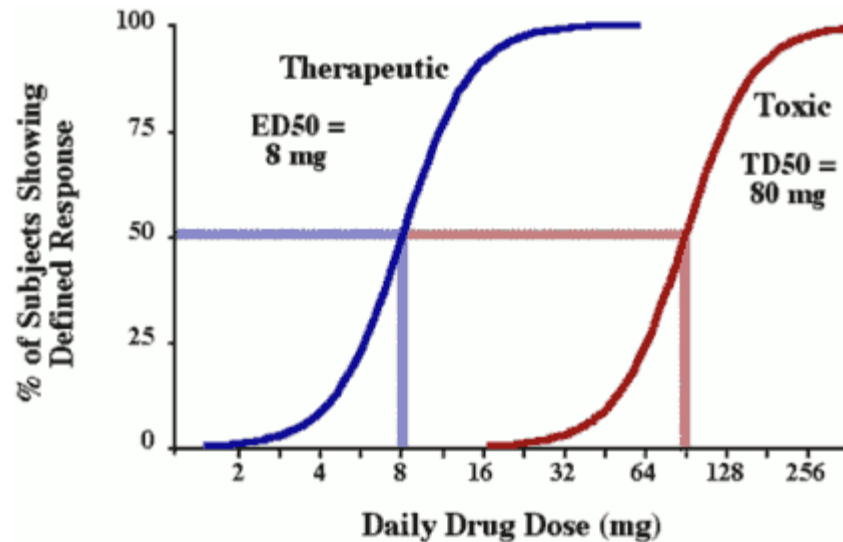


Figure 5. The quantal dose-response relation describes the percentage of the population of subjects (experimental animals or patients) that show a predefined response as the dose or concentration of drug is incrementally increased. The curves are cumulative and are determined for both the therapeutic as well as undesired effects.

VEZAVA NA PROTEINE – vpliv na V_d

TABLE 11.5 Examples of Drugs Where Diffusion Is Limited by Binding to Protein

DRUG	PLASMA FRACTION UNBOUND (%)	V_D (L/kg)
Carbenoxolone	1	0.10
Ibuprofen	1	0.14
Phenylbutazone	1	0.10
Naproxen	2	0.09
Fusidic acid	3	0.15
Clofibrate	3	0.09
Warfarin	3	0.10
Bumetanide	4	0.18
Dicloxacillin	4	0.29
Furosemide	4	0.20
Tolbutamide	4	0.14
Nalidixic acid	5	0.35
Cloxacillin	5	0.34
Sulfaphenazole	5	0.29
Chlorpropramide	8	0.20
Oxacillin	8	0.44
Nafcillin	10	0.63

TABLE 11.6 Examples of Drugs for Which Tissue Distribution Is Apparently Independent of Plasma Protein Binding

DRUG	PLASMA FRACTION BOUND (%)	V_D (L/kg)
Desipramine	92	40
Imipramine	95	30
Nortriptyline	94	39
Vinblastine	70	35
Vincristine	70	11

VEZAVA NA PROTEINE - vpliv na V_d

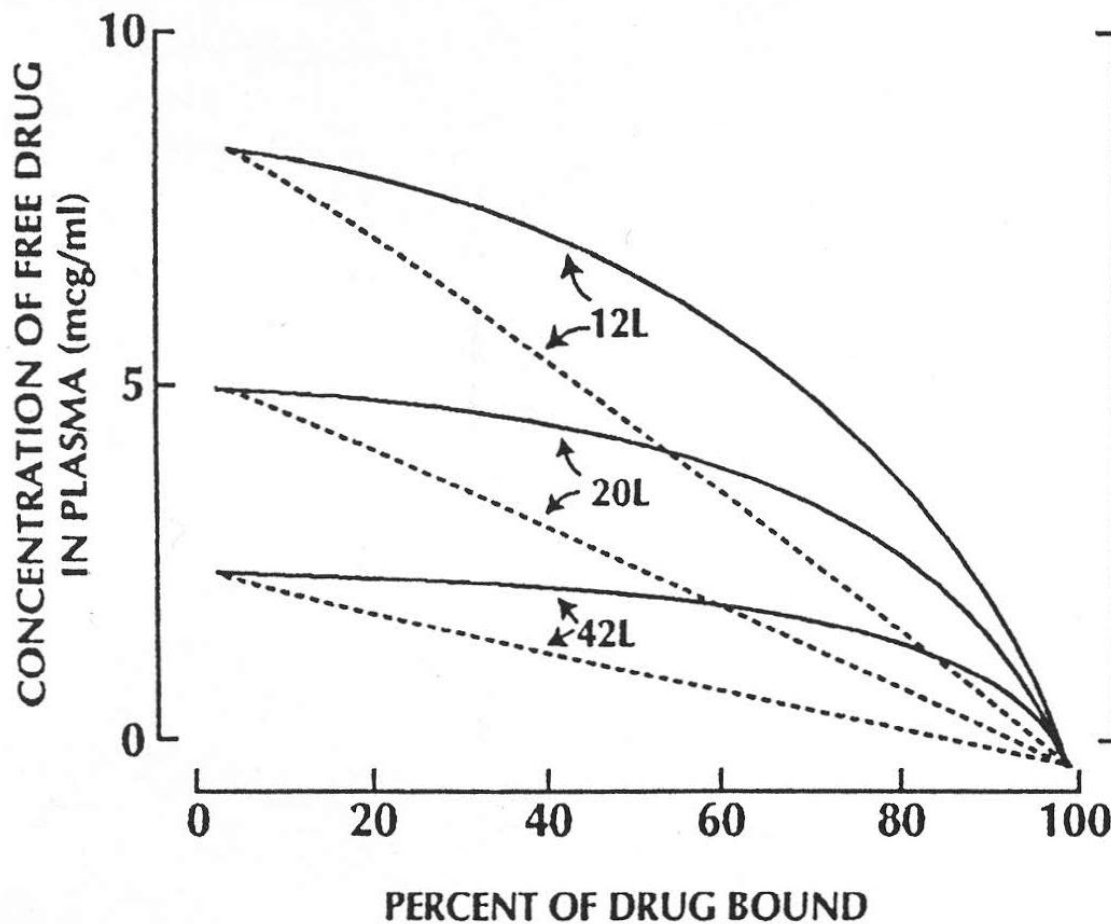
$$V_d = V_p + V_t \cdot \left(\frac{f_{up}}{f_{ut}} \right)$$

Parameter	Učinkovina A	Učinkovina B
$V_{dejavski}$	20 L	20 L
D_t	100 mg	100 mg
vezava v plazmi	50%	50%
vezava v tkivih	5%	90%
V_d	?	?

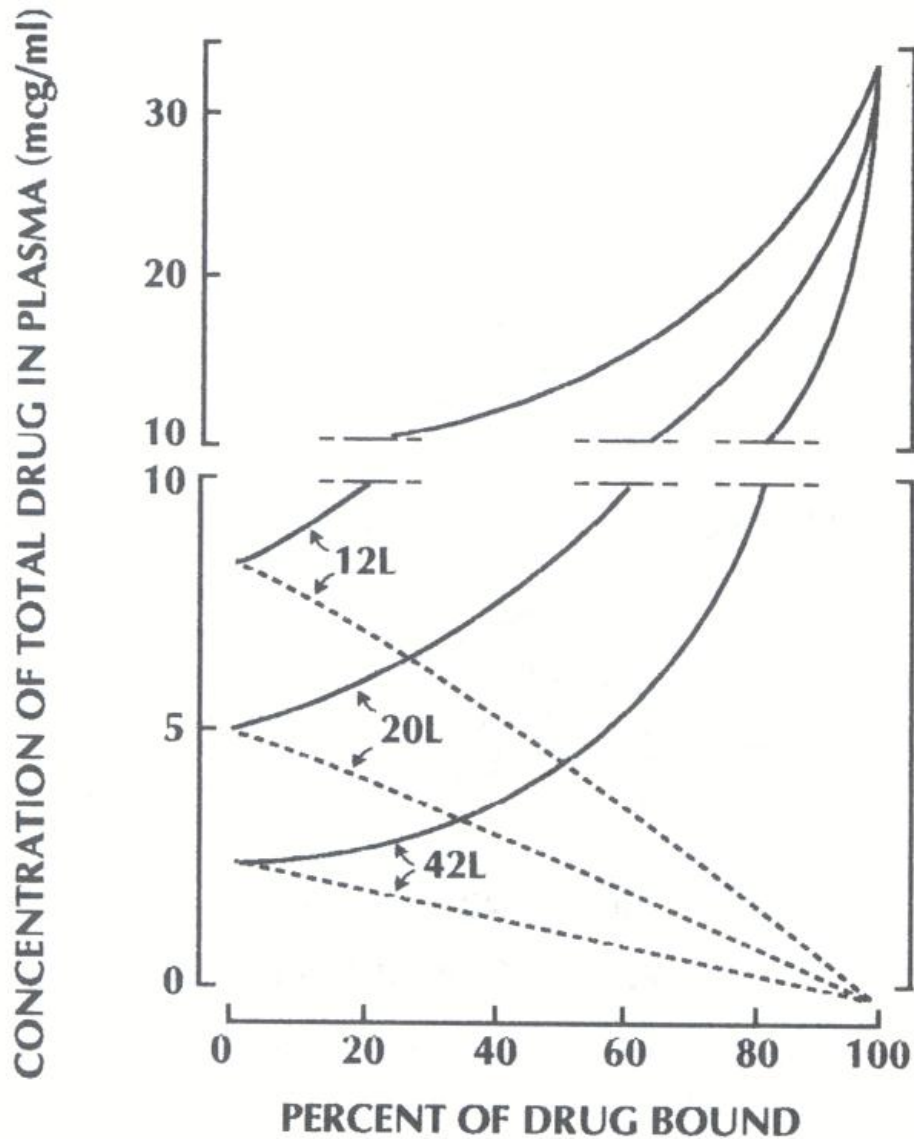
VEZAVA NA PROTEINE - vpliv na V_d

Parameter	Učinkovina A	Učinkovina B
$V_{dejavski}$	20 L	20 L
D_t	100 mg	100 mg
vezava v plazmi	50%	50%
vezava v tkivih	5%	90%
V_d	12 L	88 L

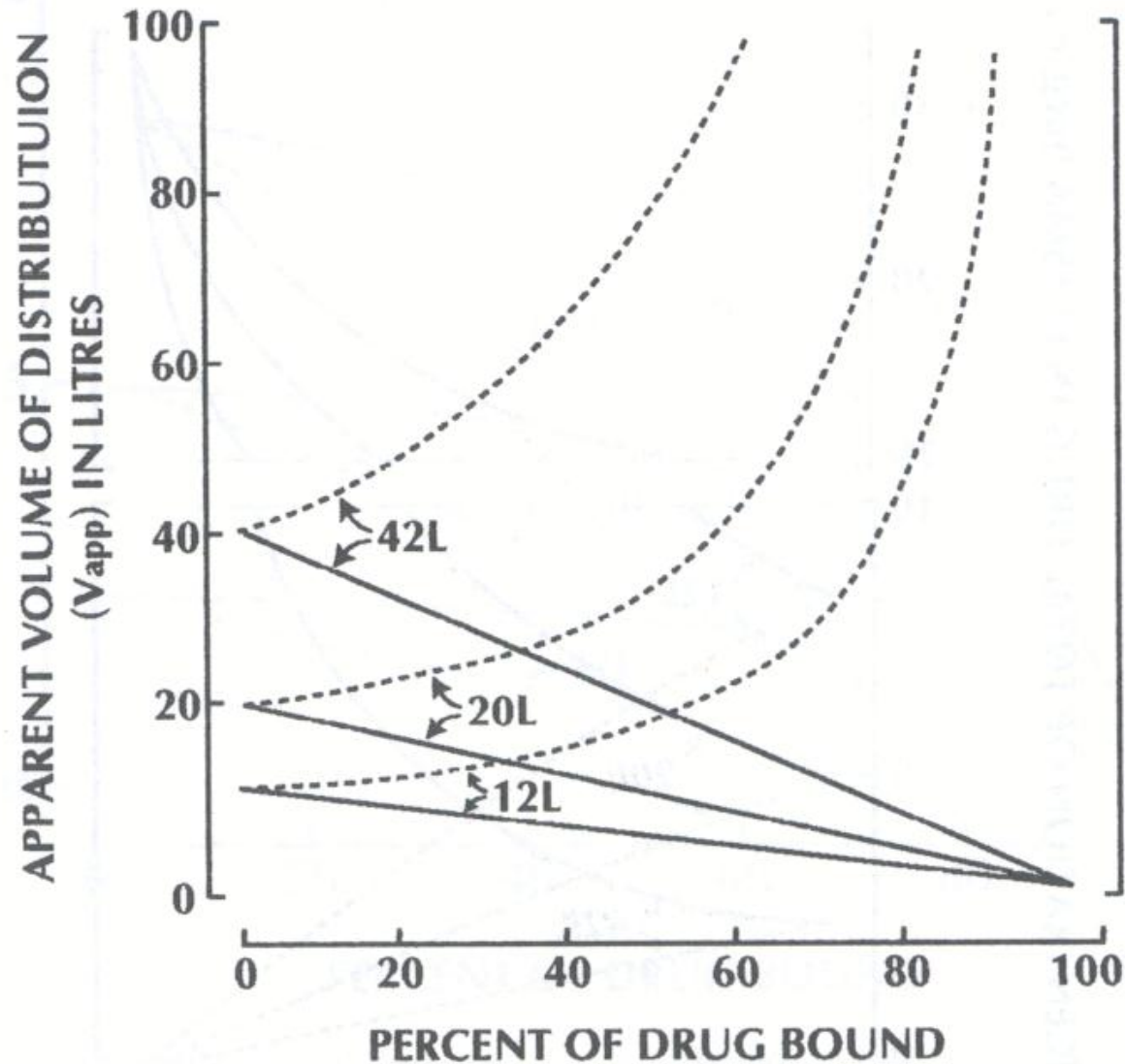
VEZAVA NA PROTEINE – vpliv na c_f



VEZAVA NA PROTEINE – vpliv na c_p



VEZAVA NA PROTEINE – vpliv na V_d





DISTRIBUCIJA UČINKOVIN

DOKSORUBICIN

Cistostatični antibiotik iz skupine antraciklinov

Indikacije:

Rakava obolenja: mehur, dojka, vrat in glava, jetra, pljuča, jajčniki, pankreas, prostata, želodec, testisi, ščitnica, uterus, nekatere leukemije, limfomi, mezoteliomi, multipli mielomi, neroblastomi, sarkomi!

Režim odmerjanja:

Odmerek, odmerni interval, način dajanja (farmacevtska oblika), dolžina zdravljenja (dnevi, tedni, ciklusi)?

DISTRIBUCIJA UČINKOVIN

DOKSORUBICIN

- povzročča kardiomiopatije

Srčne bolezni (glejte tudi točko 4.4.3)

Zelo pogosti

Kardiotoksičnost se kaže kot aritmija neposredno po dajanju zdravila, s spremembami v EKG-ju (srčni blok, sploščeni zobec T, znižanje spojnice S-T), ki lahko trajajo do 2 tedna po aplikaciji zdravila. Lahko se pojavita perikarditis in miokarditis.

Nevarnost razvoja kardiomiopatije narašča z večanjem odmerka. Kumulativni odmerek 450–550 mg/m² se ne sme preseči, vendar se lahko ireverzibilno srčno popuščanje pojavi celo pri odmerku 240 mg/m². Kaže se z znaki, kot sta dispneja in otekanje spodnjih okončin.

Starost nad 70 in pod 15 let je treba upoštevati kot dejavnik tveganja. Prav tako tudi hkratno ali predhodno zdravljenje z mitomicinom C, ciklofosfamidom ali dakarbazinom okrepi z doksorubicinom povzročeno kardiomiopatijo.

Kardiotoksičnost se lahko pojavi z nekajtedenskim zamikom, mesecev ali celo let po prenehanju zdravljenja z doksorubicinom. Tveganje za razvoj srčnega popuščanja ostane pri rakavih bolnikih, zdravljenih z doksorubicinom, prisotno vse življenje.

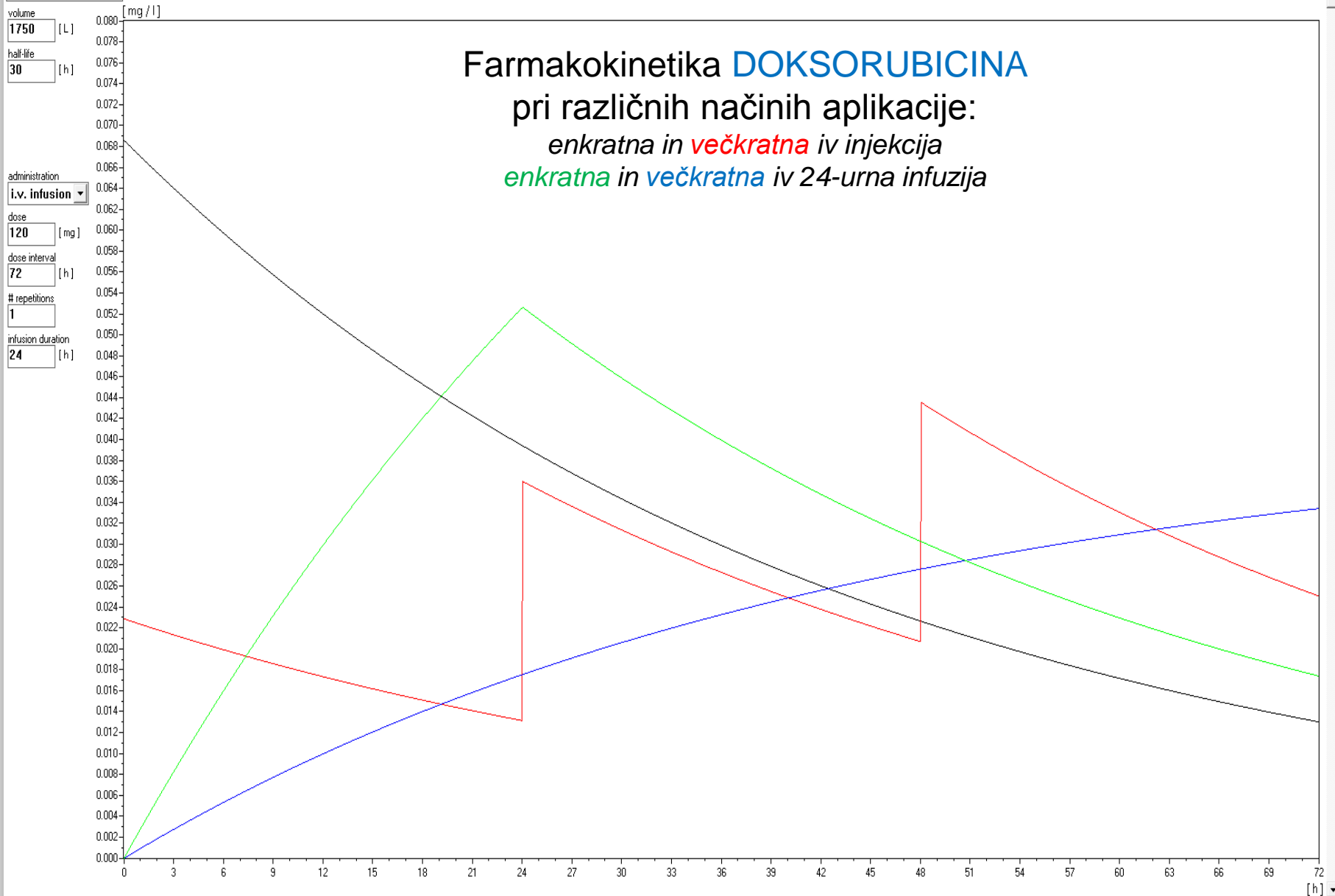
DOKSORUBICIN

- izkazuje linearno farmakokinetiko
- volumen distribucije > 25 L/kg
- doseže največje koncentracije v pljučih, jetrih, vranici, ledvicah, srcu, tankem črevesu in kostnem mozgu, skozi krvno-možgansko pregrado ne prehaja.
- razvejan metabolizem: metaboliti aktivni in kardiotoksični
- terminalna biološka razpolovna doba 30 ur
- pri zmanjšanjem delovanju jeter se izloča počasneje
- izloča se z žolčem in fecesem
- s *podaljšanjem časa infuzije* (pri čemer se C_{max} zniža) se
 1. kardiotoksičnost zmanjša, poveča pa se supresija kostnega mozga
 2. se poveča tudi V_d , kar pomeni večje kopičenje v tumorju; v nekaterih primerih pa ravno krajši čas infuzije (pri čemer se C_{max} poviša) zagotavlja daljša obdobja remisije

New Curve

Add Dose(s)

Clear Graph



DOKSORUBICIN

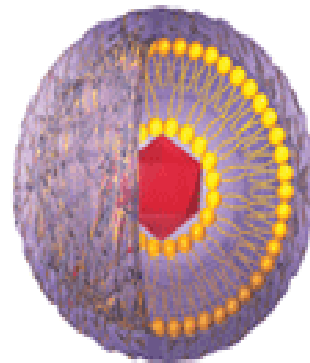
- povzročča kardiomiopatije
- vgradnja v liposome \Rightarrow spremenjena distribucija
- ciljana dostava (drug targeting)
 - ohranjena učinkovitost
 - manj neželenih učinkov
 - daljša biološka razpolovna doba



Doxorubicin



Liposome



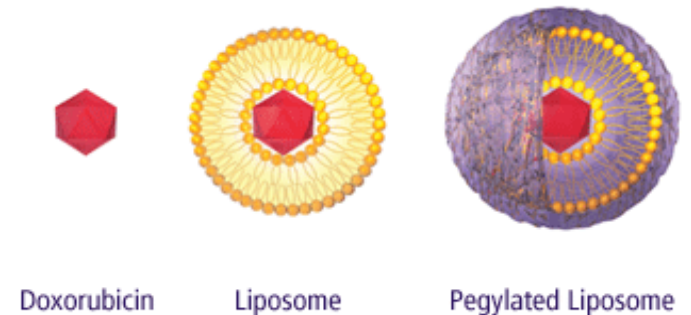
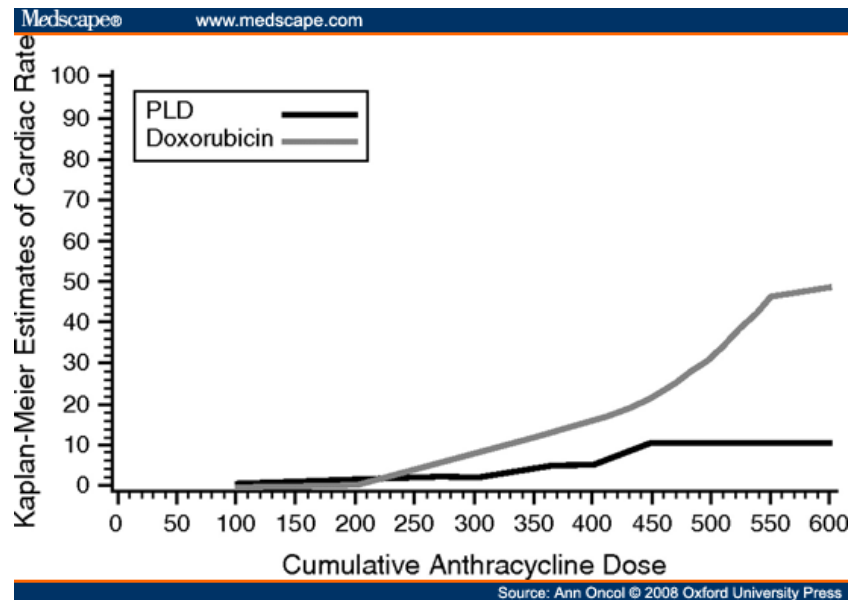
Pegylated Liposome

DISTRIBUCIJA UČINKOVIN

Ciljana dostava učinkovin:

DOKSORUBICIN

- vgradnja v liposome \Rightarrow spremenjena distribucija
 - ohranjena učinkovitost
 - manj neželenih učinkov
 - daljša biološka razpolovna doba



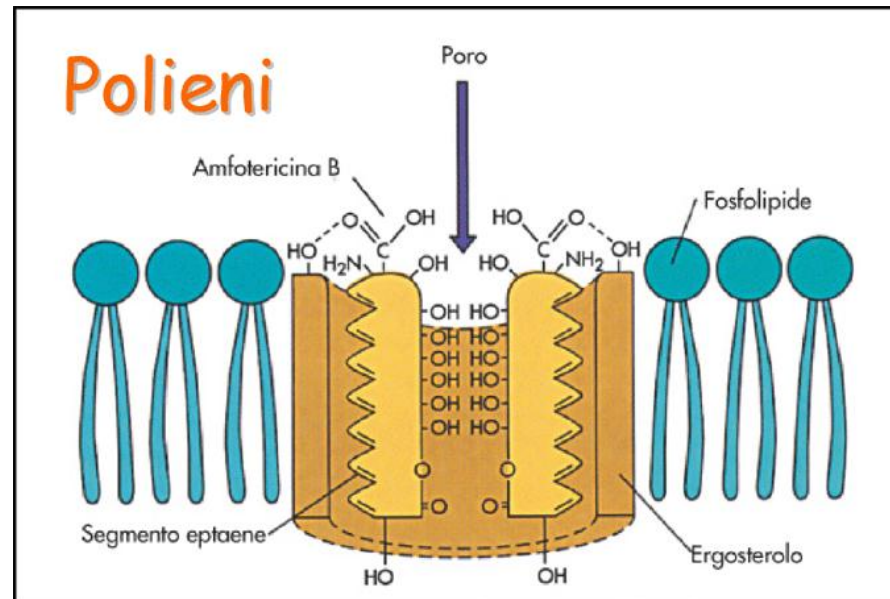
DISTRIBUCIJA UČINKOVIN

Ciljana dostava učinkovin:

AMFOTERICIN B

- mnogo neželenih učinkov

(nefrotoksičnost, hipokaliemija, hipomagneziemija, vpliv na funkcijo jeter, anemija, trombocitopenija, anafilaktične reakcije)



DISTRIBUCIJA UČINKOVIN

Ciljana dostava učinkovin:

AMFOTERICIN B

- vgradnja v liposome \Rightarrow spremenjena distribucija
 - bistveno manjša nefrotoksičnost
 - boljše razmerje med učinkovitostjo in toksičnostjo

