

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo

Izločanje zdravilnih učinkovin iz telesa preko ledvic: fiziološki vidik

Biofarmacija s farmakokinetiko
Univerzitetni programa Farmacija

doc. dr. Tomaž Vovk, mag.farm.

November, 2009

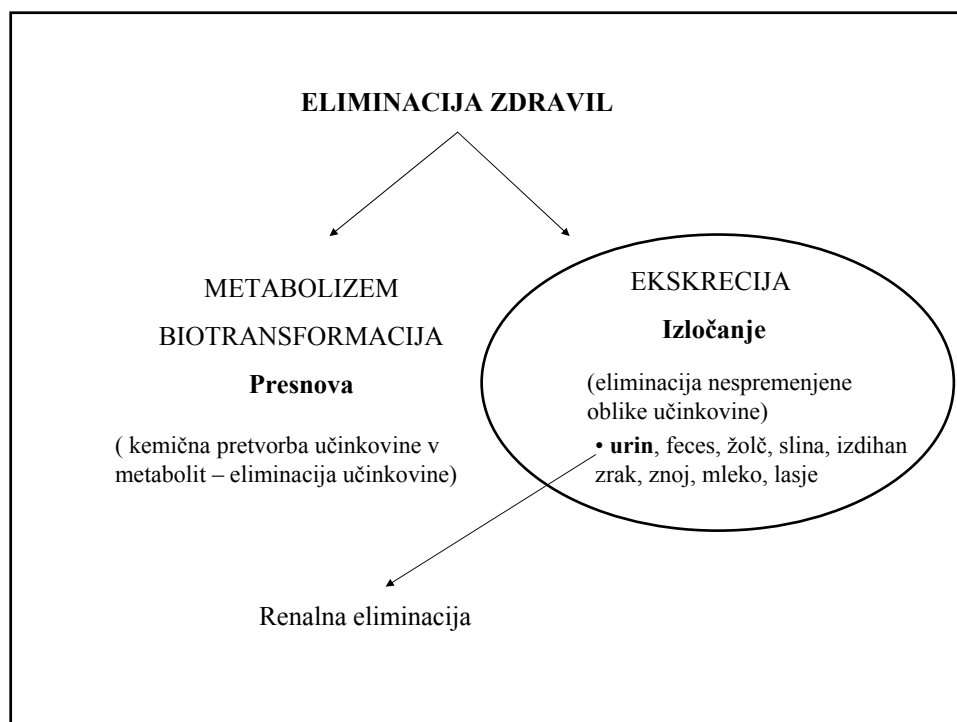
VSEBINA PREDAVANJA

- Uvod
 - glavne poti izločanja
- Eliminacija preko ledvic
 - Fiziologija ledvic
 - Mehanizmi izločanja preko ledvic (GF, TS, TR)
- Očistek
- Eliminacija učinkovin pri pacientih z okvaro ledvic
- Izven telesna eliminacija učinkovin

OSNOVNA LITERATURA

- Pharmacokinetics: processes, mathematics, and applications, 2th Ed., Welling P.G. et al.
- Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 4th Ed., Shergel L. et al.
- Clinical Pharmacokinetics, Concepts and applications, 3th Ed., Rowland M. et al.

- članki



RENALNA ELIMINACIJA

LEDVICA

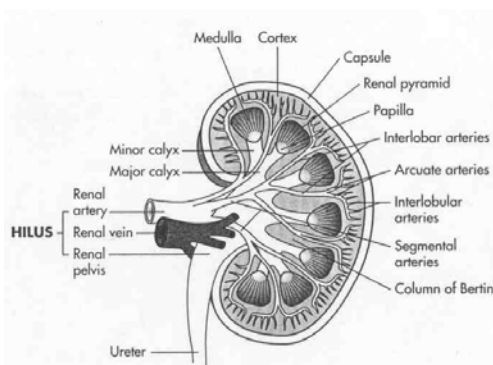
Funkcija ledvic

- uravnavanje
 - osmolarnosti in volumna telesnih tekočin
 - ravnovesja elektrolitov
 - acido-baznega ravnotežja
- izločanje endogenih in eksogenih snovi
- tvorba in izločanje hormonov (renin, prostaglandinov, vitamin D3, eritropoetin)

RENALNA ELIMINACIJA

LEDVICA

- Anatomija ledvic



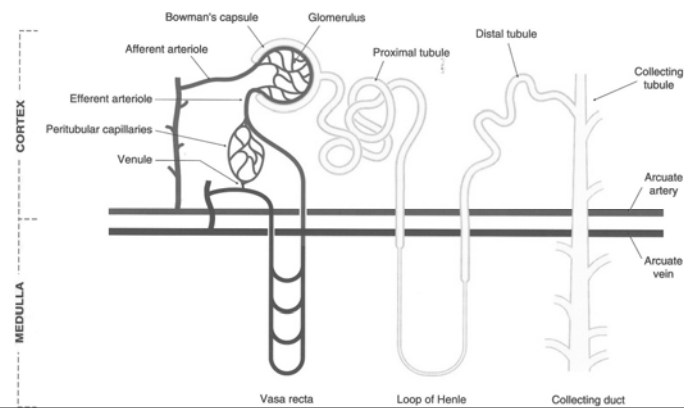
Sestava ledvic:

- ovojnica - *capsula*
- zunanja skorja – *cortex*
- sredica – *medula*
- osnovna enota – *nefron*
 - *nefroni cortexa*
 - *juxtamedularni nefroni*

NEFRON

Anatomska zgradba

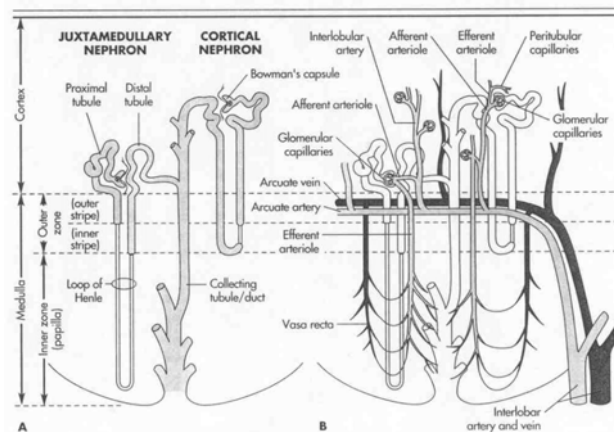
- Ledvično telesce** → **Ledvično cevke** → **Zbiralca**
- glomerulna kapsula
 - ledvični glomerulus
 - proksimalni tubuli
 - Henlejeva zanka
 - distalni tubuli



NEFRON

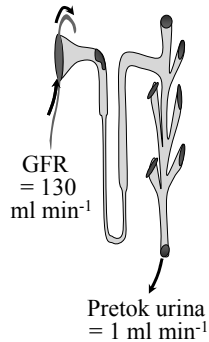
Krvni obtok (funkcionalni in nutritivni):

renalna arterija → interlobularna arterija → aferentne arteriole → glomerulus v Bowmanovi kapsuli (GF) → eferentne arteriole → peritubularne kapilare (vasa recta) → vene



NEFRON

Krvni obtok in nastajanje urina



- Renalni krvni pretok (RBF) $\approx 1300-1400$ ml / min (hematokrit ~ 0.45)



- Renalni plazemski pretok $\approx 650-700$ ml / min

- Hitrost glomerulne filtracije (GFR) $\approx 120-130$ ml / min



Delež filtrirane plazme v glomerulno kapsulo = 20%

- Fiziološka hitrost nastajanja urina rate ≈ 1 ml min⁻¹, kar pomeni, da se 129/130 (>99%) filtrirane plazme iz tubulov reabsorbira

TRANSPORTNI SISTEMI V LEDVICAH

Glomerularen:

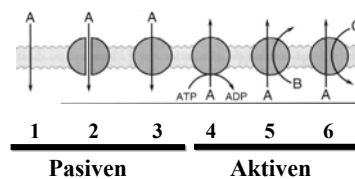
- glomerularna filtracija
 - pasiven transport \Rightarrow hidrodinamska sila
 - majhna selektivnost – molekularna velikost

Tubularen:

- tubularna reabsorpcija + tubularna sekrecija
- glaven transport Na⁺ in H₂O
- aktivni transporti

Oblike transporta

Pasiven	Aktiven
1. Enostavna difuzija	4. ATP/uniport
2. difuzija preko kanalčka	5. kotransport/simport
3. difuzija preko prenašalca	6. antiport



TRANSPORTNI SISTEMI V LEDVICAH:

- Na^+ , Cl^- in H_2O

Glomerul. kapsula: filtracija (pasivno)

P. tubul: reabsorpcija 60-70% Na^+ in H_2O

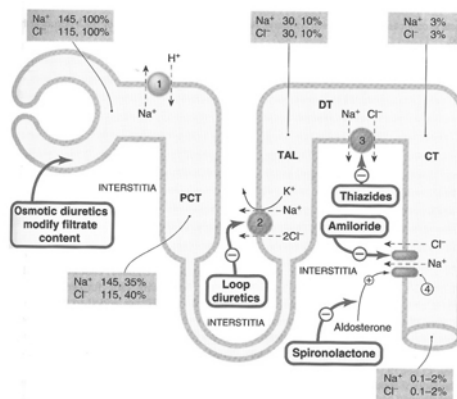
- Na^+/H^+ (Glu, AK)
- Na/K ATP

Henlijeva zanka:

- descendentni del reabsorpcija H_2O (pasivno)
- ascendentni del 30% Na^+ reabsorbira ($\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$) (Na/K ATP)

D. tubul: aktivna reabsorpcija Na^+ in Cl^-

- Na^+/Cl^-
- Na/K ATP

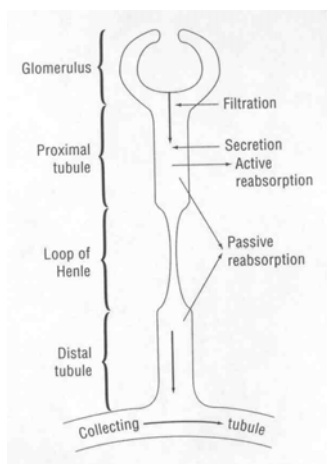


Zbiralca: reabsorpcija Na^+ in H_2O

- aldosteron (Na^+ / K^+)
- ADH (H_2O)

ELIMINACIJA UČINKOVIN V LEDVICAH

Glava pot izločanje nehlapnih, vodotopnih, nizkomolekularnih učinkovine, ki se slabo metabolizirajo;



Procesi izločanja uč. preko ledvic vključujejo:

- GLOMERULNO FILTRACIJO
- TUBULARNO SEKRECIJO
- TUBULARNO REABSORPCIJO

ELIMINACIJA UČINKOVIN V LEDVICAH

Eliminacija = f (fizikalno kemijskih parametrov)

- GLOMERULNA FILTRACIJA (MM)
- TUBULARNA SEKRECIJA (pKa, log D)
- TUBULARNA REABSORPCIJA (pKa, log D)

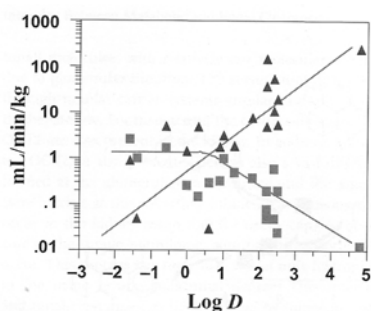


Fig. 5.9 Relationship between lipophilicity and unbound renal (squares) and metabolic clearance (triangles) for a range of neutral drugs in man.

Pharmacokinetics and metabolism in drug discovery, Smith DA et al. 2ed, 31, 2006, str 72

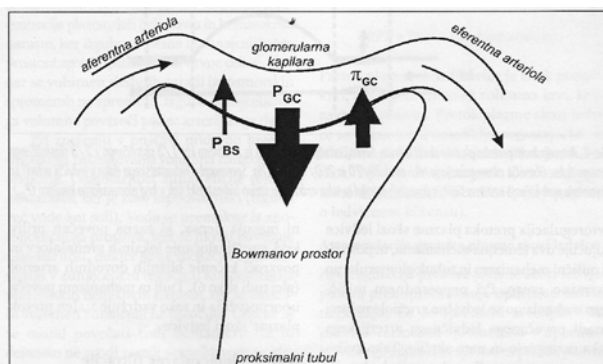
Izločanje učinkovin v nespremenjeni obliki preko ledvic:

%	Učinkovina
100-75	furosemid, gentamicin, metotreksat, atenolol, digoksin
75-50	benzilpenicilin, cimetidin, oksitetraciklin, neostigmin
~50	propantelin, tubokurarin

Glomerularna filtracija (GF)

• GFR ~ 125 ml/min (normalno, moški) ⇒ 20 % glomerularnega plazemskega pretoka

Mehanizem:



Slika 3. Starlingove sile prek glomerularne kapilare. Debelejše puščice označujejo gonilne sile prek stene glomerularne kapilare. Legenda je v besedilu.

Rupnik M., Fiziologija ledvic, Med Razgl 2005, 44: 235-256

Gonilne sile preko kapilar:

- hidrostatski tlak (P_{GC} , P_{BS})
- onkotski tlak (π_{GC} , π_{BS})
- filtracijski koeficient ($K_f = f(\text{površina, prevodnost})$)

Glomerularna filtracija (GF)

Vpliv molekulske mase:

Tabela 3. Zveza med premerom molekul in filtracijo prek glomerularne membrane.

Snov	Premer molekule [nm]	Odstotek filtracije [%]
Urea	0,32	100
Na ⁺	= 0,4 (hidriran)	100
K ⁺	= 0,6 (hidriran)	100
Glukoza	0,74	100
Myoglobin	3,9	75
Hemoglobin	6,5	3
Albumin	7,2	<0,1

Table 11-6. Molecular Size and Glomerular Filtration of Proteins*

PROTEIN	MOLECULAR WEIGHT (g/mole)	ULTRAFILTRATE CONCENTRATION PLASMA CONCENTRATION
Insulin	6,000	0.89
Myoglobin	18,500	0.75
Growth hormone	20,000	0.72
Superoxide dismutase	32,000	0.33 ^b
Bence Jones	44,000	0.08
Albumin	69,000	0.001 ^c

- enosmeren pasiven proces
prosto prehajanje MM < 5.000
MM > 5.000 prehod = f (oblika, velikost, naboja)
MM > 20.000 prehod zmanjšan
- hitrost GF – kazalci GF (molekulami, ki se le filtrirajo)
– inulin, kreatinin

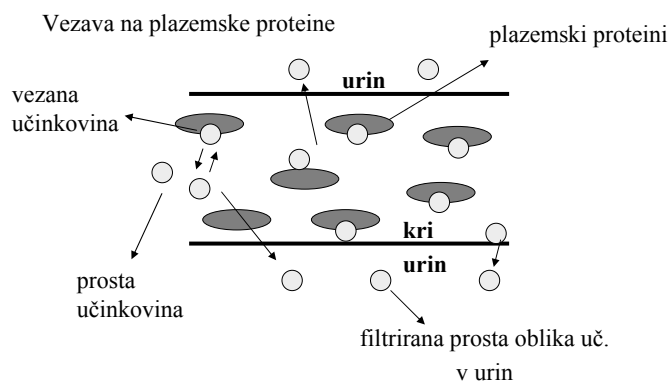
Glomerularna filtracija (GF)

Vpliv vezave na proteine

GF ~ deležem proste uč.

Plazemski proteini:

- albumini MM ~ 69000
- α- kisli glikoproteini MM~ 40.000
- imunoglobulini MM > 150.000
- lipoproteini > 190.000



Tubularna sekrecija (TS)

- aktiven transportni proces
- omejena kapaciteta transportnega sistema (saturacija)
- dokazani različni sistema TS
- TS merimo s p-aminohipurno kislino (PAH) ali iodopiracetatom
 - PAH in iodopiracetat = GF + TS
- TS ~ 425 – 650 ml/min
- vezava uč. na plazemske proteine
 - ne vpliva na eliminacijo uč. s sekrecijo
 - ⇒ eliminacija vezane in proste uč.
 - (TS > K_d)
 - vpliva na eliminacijo uč. s sekrecijo
 - ⇒ eliminacija proste uč.
- Primer:
 - penicilini ⇒ ↑fu ⇒ ↑ TS

17

Tubularna sekrecija (TS)

Kompeticija za anionski prenašalec

- amoksisicilin in probenicid

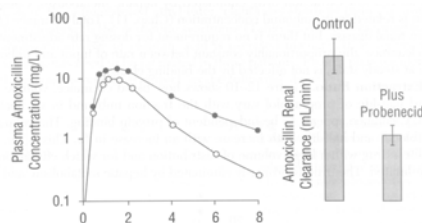
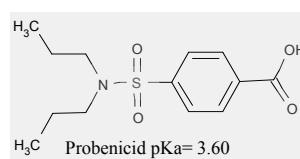
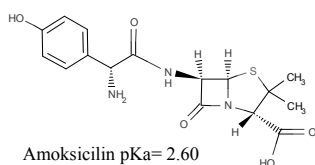


Fig. 12-8. The plasma concentration (on left), and hence the AUC, for amoxicillin is increased when 500 mg are administered orally in solution to fasting subjects in the presence (colored curve) and absence (black curve) of probenicid (1 g, 12 hr and then 1 hr before the antibiotic). The effect is due to probenicid decreasing the renal clearance of amoxicillin (on right), the major component of total clearance (1 mg/L = 2.7 μM) (Data from Staniforth, D.H., Jackson, D., Clarke, H.L., and Horton, R.: Amoxicillin/clavulanic acid: The effect of probenicid. J. Antimicrob. Chemother., 12:273-275, 1983.)

Amoksisicilin: 500 mg p.o.
 +
 Probenecid: 1 g / 12h
 ↓
 ↑ c_{pl} (amoksisicilina)
 ↓
 kompeticija za TS

Tubularna sekrecija (TS)

Renalni prenašalci

• transporter organskih anionov (OAT)

Askorbat	cefalosporin
cAMP, cGMP	furosemid
Oksalat	metotreksat
Prostanglandini	PAH, probenicid
Sečna kislina	penicilini, salicilati

• transporter organskih kationov (OCT)

acetilholin	amiloride
dopamin	cimetidin
adrenalin	efedrin
histamin	procainamid
serotonin	morfin,
noradrenalin	metadon, trimetoprin

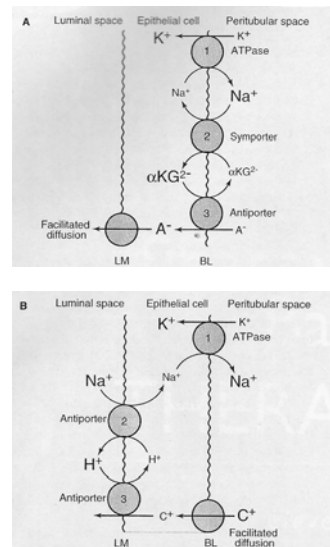


Figure 28-4. Mechanisms of organic acid (A) and organic base (B) secretion in the proximal tubule. The numbers 1, 2, and 3 refer to primary, secondary, and tertiary active transport. A⁻, organic acid (anion); C⁺, organic base (cation); α KG²⁻, α -ketoglutarate but also other dicarboxylates. BL and LM indicate basolateral and luminal membranes, respectively.

Tubularna sekrecija (TS)

Renalni prenašalci

• membranski ATP odvisni prenašalci

P-glikoprotein

vinka alkaloidi, cimetidin, digoksin, HIV1 proteazni inhibitorji, hidrokortizon, antineoplastičen uč. ...

Multidrug resistant protein

anionski konjugati hidrofobnih substanc (konjugati s GSH, glukuronsko k.)

• nukleozidni prenašalci

esencialni nukleozidi – adenzin

nukleozidni analogi (aciklovir, lamivudin, zidovudin...)

Tubularna reabsorpcija (TR)

- aktiven ali pasiven proces
- neionizirane in nepolarne učinkovine

VPLIV LIPOFILNOSTI

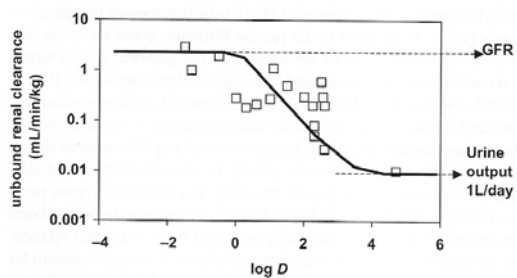


Fig. 6.1 Relationship between lipophilicity and unbound renal clearance (highlighting GFR and urine output) for a series of neutral drugs in man.

Pharmacokinetics and metabolism in drug discovery, Smith DA et al, 2ed, 31, 2006, str 84

Tubularna reabsorpcija (TR)

VPLIV IONIZACIJE

- TR uč. = f (pH primarnega urina, pKa uč., pretoka urina)

$$pH = pKa + \log \frac{\text{ionizirana}}{\text{neionizira}} \longrightarrow f_i = \frac{10^{pH-pKa}}{1+10^{pH-pKa}} \longrightarrow \frac{U}{P} = \frac{1+10^{pH_{urina}-pKa}}{1+10^{pH_{plazma}-pKa}}$$

Handerson-Hasselbach-ova enačba
za šibko kislino

f_i – delež ionizirane uč.

Porazdelitev šibke kisline med
urinom (U) in P (plazmo)

- pH urina 4.5 – 8.0 (kisel – proteinska hrana; bazičen – rastlinska hrana, oglj. hidrati)
- ↑ TR za neionizirane in nepolarne uč.
- zastropitev z uč., ki se izloča s TR - nakisanje urina (NH_4Cl) za bazične uč.
- naalkaljenje urina (NaHCO_3) za kisle uč.

Tubularna reabsorpcija (TR)

VPLIV IONIZACIJE

Izračunaj porazdelitev šibke kisline med urinom in plazmo glede na podan pKa in pH urina. Pri katerem pH urina bi dosegel minimalno tubularno reabsorpcijo za kisline A, B in C?

Table 11-3. Calculated Renal Clearances (mL/min) of Selected Nonpolar Weak Acids and Weak Bases at Various Values of Urine pH Under Equilibrium Conditions^a

DRUG	NATURE	pKa	URINE pH		
			4.4	6.4	7.9
A	Acid	2.4	0.001	0.1	3
B		6.4	0.1	0.2	3
C		10.4	1.0	1.0	1.0
D	Base	2.4	1.0	1.0	1.0
E		6.4	90	2	0.9
F		10.4	1000	10	0.3
G		12.4	1000	10	0.3

^aConditions: no binding of drug to plasma proteins; $f_u = 1.0$, urine flow of 1 mL/min, plasma pH, 7.4.

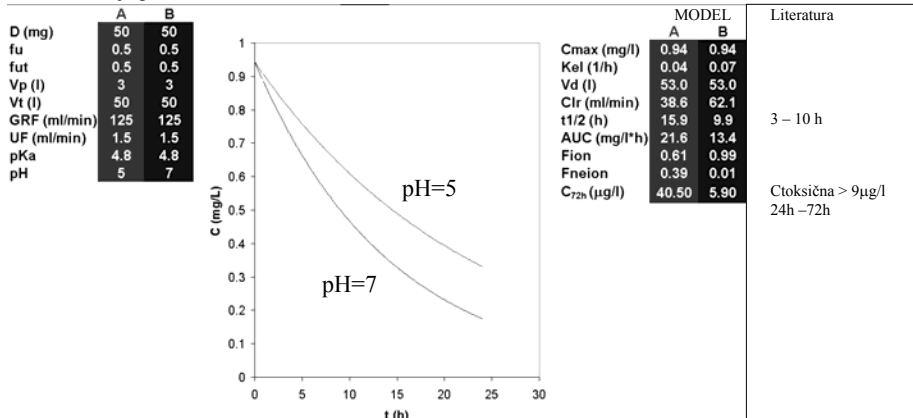
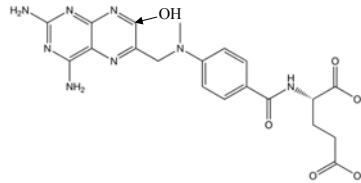
Clinical pharmacokinetics : concepts and applications, Rowland M. et al., 3ed, 1995, str 174

Tubularna reabsorpcija (TR)

VPLIV pH URINA

Metotreksat

- $pK_{a1}=4.8$; $pK_{a2}=5.5$
- eliminacija: 7-33% z metabolizmom (7 OH), ledvica
- nefrotoksičnost – pH odvisna topnost v seču; preprečevanje kristalizacije \Rightarrow alkalizacija urina + hidracija pacienta



Tubularna reabsorpcija (TR)

VPLIV PRETOKA URINA

pomemben le za uč., ki se v znatni meri reabsorbirajo

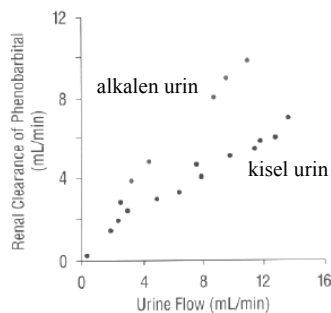
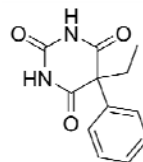


Fig. 11-12. Renal clearance of phenobarbital varies with urine flow in man. It is also a function of urine pH: without alkalization (black circles), with alkalization (colored circles). (Redrawn from Linton, A.L., Laike, R.G., and Briggs, M.D.: Methods of forced diuresis and its application in barbiturate poisoning. Lancet, 2:377-380, 1967.)

fenobarbital ($pK_a=7.2$)



- izločanje odvisno od
 - pretoka urina \Rightarrow manitol, diuretiki (\uparrow diurezo)
 - pH

Pogoji za uspešno detoksifikacijo s pospešeno diurezo:

1. Renalna eliminacija \uparrow
2. \uparrow TR
3. kontrola pH + diureze

KVANTITATIVNA OPREDELITEV RENALNE ELIMINACIJE

- **OČISTEK (klirens) [Cl]**
- HITROSTNA KONSTANTA ELIMINACIJE [k_{el}]
- RAZPOLOVNA DOBA [$t_{1/2}$]

OČISTEK

- volumen tekočine, ki se v časovni enoti očisti učinkovine (L/h, mL/min)
- primarni farmakokinetični parameter
- določa hitrost izločanja snovi iz telesa
- neodvisen od volumna porazdelitve, odmerka, intervala odmerjanja in načina dajanja zdravila, pri posamezniku je običajno konstanten, pri bolezenskih stanjih se spreminja

Očistek (Cl)

Osnovni definiciji:

1. volumen tekočine, ki se v časovni enoti očisti učinkovine [mL/min]
2. (hitrost eliminacije uč.) / (plazemska konc. uč.)
hitrost eliminacije ... količina učinkovine ki se eliminira iz telesa na enoto časa [mg/min]

$$Cl = \frac{\text{hitrost eliminacije}}{\text{plazemska koncentracija}} = \frac{dD_E / dt}{C_p}$$

$$Cl = \frac{dD_E / dt}{C_p} \quad Cl = \frac{k_{el} C_p V_D}{C_p} = k_{el} V_D$$

↑ izločanje uč.
↓ porazdelitev uč.

Očistek (Cl)

Povezava z biološko razpolovno dobo

$$Cl = k_{el} V_D$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$$

$$Cl = \frac{V_D \times \ln 2}{t_{1/2}}$$

- $t_{1/2}$ - čas v katerem se bo učinkovina izločila iz telesa;
($\sim 10 \times t_{1/2}$ $C_p \approx 0$)

Gentamicin	$t_{1/2} = 2 \text{ h}$	$k_{el} = 0,347 \text{ h}^{-1}$
------------	-------------------------	---------------------------------

Ciprofloksacin	$t_{1/2} = 3 \text{ h}$	$k_{el} = 0,213 \text{ h}^{-1}$
----------------	-------------------------	---------------------------------

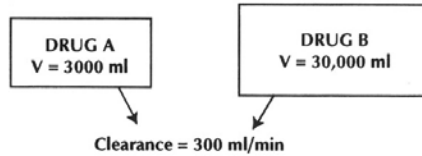
Azitromicin	$t_{1/2} = 70 \text{ h}$	$k_{el} = 0,010 \text{ h}^{-1}$
-------------	--------------------------	---------------------------------

- Cl uporabnejši parameter od $t_{1/2}$ za podajanje izločanja učinkovin

$$t_{1/2} = f(V_D, Cl)$$

Očistek (Cl)

Biološka razpolovna doba, volumen porazdelitve



- (A) 10% of volume cleared of drug each minute.
(B) 1% of volume cleared of drug each minute.

Relationship between distribution volume, clearance, and elimination rate.

Influence of Distribution Volume on Drug Half-Life

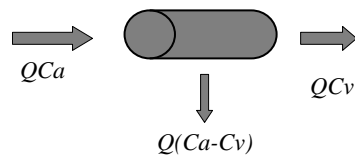
Cl_p	Drug Half-Life in Plasma (h)		
	V = 5 L	V = 25 L	V = 100 L
50 mL/min (reabsorption)	1.2	5.8	23.1
130 mg/min (filtration)	0.4	2.2	8.9
650 mL/min (secretion)	0.09	0.44	1.8

Note: Cl_p denotes plasma clearance.

Očistek (Cl)

Fiziološki farmakokinetičen model

- obravnavajo Cl v vsakem organu ali tkivu individualno



$$Cl = Q(ER) = Q(Ca - Cv) / Ca$$

Q – pretok krvi skozi organ

ER – ekstrakcijsko razmerje

Ca – kon. uč., ki vstopa v organ

Cv – kon. uč. ki izstopa iz organa

- $0 < ER < 1$ - uč se ne izloča oz. se popolnoma izloča iz krvi
- fiziološko farmakokinetični modeli predpostavljajo da je Cl odvisen od pretoka krvi organa in sposobnosti organa odstranjevanja uč.
- problem merjenja Cl po tej definiciji – invazivne tehnike

Očistek (Cl)

Ledvični očistek

$$Cl_R = \frac{\text{hitrost eliminacije}}{\text{plazemska koncentracija}} = \frac{dD_U / dt}{C_p}$$

$$Cl_R = \frac{Q(C_a - C_v)}{C_a} \Rightarrow \frac{Q_u C_u}{C_p}$$

- Glede na fiziološki mehanizem ekskrecije:

$$Cl_R = \frac{\text{hitrost GF} + \text{hitrost TS} + \text{hitrost TR}}{C_p}$$

- mehanizme izločanja uč. določamo s primerjavo Cl označevalcev (kreatinin, inulin, PAH...) s Cl uč.

Razmerje očistkov	Predpostavljen mehanizem ren. eksk.
(Cl uč / Cl inulina) < 1	uč. se delno reabsorbira
(Cl uč / Cl inulina) = 1	uč. se le filtrira
(Cl uč / Cl inulina) > 1	uč. aktivno izloča s sekrecijo 31

- Cl_R – ledvični očistek
- D_U – izločena uč. v urin
- C_p – plazemska kon. uč.
- Q_u – hitrost nastajanja urina
- C_u – kon. uč. v urinu

Očistek (Cl) – mehanizmi ledvične eliminacije

$$\text{Hitrost eliminacije} = Cl_R \times C_p$$

GF

- hitrost glomerulen filtracije (GFR) = 125 ml/min

$$\text{Hitrost filtracije} = GFR \times C_p \times f_u$$

- izločanje le z GF

$$Cl_R = \frac{GFR \times C_p \times f_u}{C_p} = GFR \times f_u$$

Aktivna TS

- $Cl_R > f_u \times GFR$
- hitrost TS = 425 – 650 ml/min

TR

- $Cl_R < f_u \times GFR$

$$Cl_R = \frac{UF \times C_{urin}}{C_p} \Rightarrow C_{urin} = C_p \text{ prosta} \quad Cl_R = f_u \times UF$$

- UF – pretok urina; UF=1-2- ml/min

Naloga:

32 letnemu moškemu bolniku, ki ima 78 kg in kreatininski očistek 122 ml/min apliciramo peroralno 250 mg antibiotika. V literaturi smo našli podatek da je volumen distribucije enak 21% telesne teže in da je biološka razpolovna doba 2 uri. Biološka uporabnost je 90%. V urin se izloči 70% učinkovine v nespremenjeni obliki.

- a. Kakšen je celokupen telesni očistek učinkovine? ($Cl_T = 94,6$ ml/min)
b. Kakšen je ledvičen očistek učinkovine? ($Cl_R = 66,3$ ml/min)
c. Kakšen je najverjetnejši mehanizem renalne eliminacije? (GF + TR)

Očistek (Cl)**Fiziološki model – jetrni očistek*****Faktorji, ki vplivajo na jetrni očistek (Cl_H)***

$Cl_{h,int}$	intrinzični očistek učinkovine odraža sposobnost jeter za metabolično odstranjevanje nevezane učinkovine
Q_h	pretok krvi skozi jetra
f_u	delež nevezane učinkovine v krvi

Model dobro premešanega prostora: "well-stirred model" $Cl_H = Q_H \frac{c_{in} - c_{out}}{c_{in}} = Q_H E_H = Q_H \left(\frac{f_u Cl_{h,int}}{Q_H + f_u Cl_{h,int}} \right)$

Očistek (Cl)

Jetrni očistek

$$Cl_H = Q_H \frac{c_{in} - c_{out}}{c_{in}} = Q_H E_H = Q_H \left(\frac{f_u Cl_{h,int}}{Q_H + f_u Cl_{h,int}} \right)$$

1) $E_h > 0,7$ - visoko ekstrakcijsko razmerje – visok intrinz. očistek

$$f_u Cl_{h,int} \gg Q_H$$

$$Cl_H = Q_H$$

- Cl_H je odvisen od pretoka krvi skozi jetra
- Učinkovine z nerestriktivnim ali perfuzijsko omejenim mtb
- Nepolarne U: lidokain, metoprolol, morfin, pentazocin, petidin, propranolol, verapamil, midazolam
- Velik E, majhna F

2) $E_h < 0,3$ – nizko ekstrakcijsko razmerje – nizek intrinz. očistek

$$f_u Cl_{h,int} \ll Q_H$$

$$Cl_H = f_u Cl_{h,int}$$

- Cl_H je odvisen od intrinzičnega Cl in deleža nevezane U
- Učinkovine z restriktivnim ali difuzijsko omejenim mtb
- Polarne U: diazepam, lorazepam, ampicilin, cimetidin, tolbutamid, varfarin.
- Majhno E, velika F

3) $0,3 < E_h < 0,7$

- Cl_H je odvisen od Q_h ter Cl_{int} in f_u
- Učinkovine kinidin, ciklosporin, izoniazid, paracetamol

Očistek (Cl)

Fiziološki model

– jetrni očistek

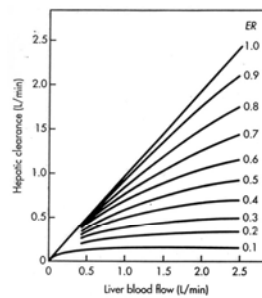


Figure 13-17. The relationship between liver blood flow and total hepatic clearance for drugs with varying extraction rates (ER).

Table 1 Classification of certain drugs in relation to liver disease

Blood flow limited $E_H > 0.7$	Enzyme capacity limited $E_H < 0.3$	
	$f_u < 0.2$	$f_u > 0.5$
alprenolol	antipyrine	antipyrine
chlormethazole	clofibric acid	caffeine
dihydroergotamine	diazepam	ethosuximide
imipramine	ketorolac	phenobarbital
nitrendipine	naproxen	vecuronium
nitroglycerin	phenytoin	
pentazocine	piroxicam	
propofol	tolbutamid	
propranolol	valproic acid	
verapamil	warfarin	

Očistek (Cl)

Distribucija učinkovin – vpliv na eliminacijo

- \uparrow je distribucija v tkiva, \downarrow so konc. uč. v plazmi in \uparrow je navidezni volumen distribucije (V_d)
- $\uparrow (V_d) \rightarrow \uparrow t_{1/2}$

$$Cl = k_{el} \cdot V_d \qquad t_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot V_d}{Cl}$$

- PRIMER:

Makrolidni antibiotik: DIRITROMICIN

$V_d = 800$ L

$t_{1/2} = 44$ h

$Cl = 209$ mL/min

$\uparrow t_{1/2}$ zaradi močne distribucije

Očistek (Cl)

Vezava na proteine – vpliv na eliminacijo

\uparrow vezava na plazemske proteine $\Rightarrow \downarrow V_d, \downarrow Cl \Rightarrow \uparrow t_{1/2}$

$$Cl = k_{el} \cdot V_d \qquad t_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot V_d}{Cl}$$

PRIMER:

Nesteroidna protivnetna uč: TENOKSIKAM

99% vezava na plazem. proteine

$V_d = 9.6$ L

$t_{1/2} = 67$ h

$Cl = 1,8$ mL/min

$\uparrow t_{1/2}$ zaradi vezave na plazem. proteine

Očistek (Cl)

Vezava na proteine – vpliv na eliminacijo

TABLE 11.7 Influence of Protein Binding on the Pharmacokinetics of Primarily Glomerular Filtered Cephalosporins

	PROTEIN BOUND (%)	t _{1/2} (hr)	RENAL CLEARANCE (mL/min/1.73 m ²)
Ceftriaxone	96	8.0	10
Cefoperazone	90	1.8	19
Cefotetan	85	3.3	28
Ceforanide	81	3.0	44
Cefazolin	70	1.7	56
Moxalactam	52	2.3	64
Cefsulodin	26	1.5	90
Ceftazidime	22	1.9	85
Cephaloridine	21	1.5	125

Očistek (Cl)

Vezava na proteine – vpliv na eliminacijo

- $Cl = Q \cdot ER$ ER ... ekstrakcijsko razmerje

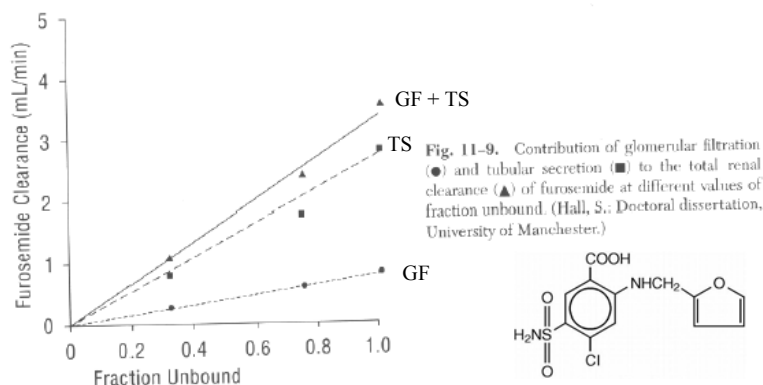
- Restriktivna eliminacija:
 - vezava na proteine omejuje eliminacijo
 - uč. z ↑ vezavo na plazem. proteine in ↓ Cl
 - $ER < \text{deleža nevezane ZU v plazmi}$

- Nerestriktivna eliminacija
 - $ER > \text{deleža nevezane uč. v plazmi}$
 - vezava na proteine ne omejuje eliminacije
 - omejujoč faktor je perfuzija

Očistek (Cl)

Vezava na proteine – vpliv na eliminacijo

- primer vpliva deleža nevezane učinkovine na očistek furosemida



Eliminacija učinkovin pri pacientih z okvaro ledvic

- okvara ledvic je posledica
 - obolenje ledvic
 - poškodbe ledvic
 - zastrupitve z zdravili
- najpogostejši vzroki okvare ledvic

Pyelonephritis	Inflammation and deterioration of the pyelonephrons due to infection, antigens, or other idiopathic causes.
Hypertension	Chronic overloading of the kidney with fluid and electrolytes may lead to kidney insufficiency.
Diabetes mellitus	The disturbance of sugar metabolism and acid-base balance may lead to or predispose a patient to degenerative renal disease.
Nephrotoxic drugs/metals	Certain drugs taken chronically may cause irreversible kidney damage—eg, the aminoglycosides, phenacetin, and heavy metals, such as mercury and lead.
Hypovolemia	Any condition that causes a reduction in renal blood flow will eventually lead to renal ischemia and damage.
Neophroallergens	Certain compounds may produce an immune type of sensitivity reaction with nephritic syndrome—eg, quartan malaria nephrotoxic serum.

- okvara ledvic \Rightarrow spremembe v distribuciji uč. (ΔV_D , Δ vezavi na proteine)
spremembe v eliminaciji uč. (Δ metabol., Δ ren. ekskrec. $\checkmark \uparrow t_{1/2}$)

- okvara ledvic ima navadno za posledico $\downarrow Cl_T \Rightarrow 1) \downarrow Cl_R$ ($\downarrow GF$ ali $\downarrow TS$)
2) $\downarrow Cl_{NR}$
- pacientu potrebno prilagoditi terapijo zdravljenja
- predpostavke različnih pristopov (normalno stanje/okvara ledvic)
 - $(C_p$ ali $C_{\text{tarčen organ}})$ normalno stanje = $(C_p$ ali $C_{\text{tarčen organ}})$ okvara ledvic
 - $\downarrow Cl_R$ + nespremenjen Cl_{NR}
 - nespremenjena vezava na proteine in volumen distribucije
 - nespremenjena absorpcija v GIT

A. Prilagoditev odmerka na osnovi ΔCl uč. (večkratna p.o. aplikacija)

$$C_{av}^{\infty} = \frac{D_0^N}{Cl_T^N \tau^N} = \frac{D_0^u}{Cl_T^u \tau^u} \longrightarrow D_0^u = \frac{D_0^N Cl_T^u \tau^u}{Cl_T^N \tau^N} \longrightarrow D_0^u = \frac{D_0^N Cl_T^u}{Cl_T^N}$$

\swarrow Normalno stanje (N) \searrow Ledvična insuficienca (U)

C_{av}^{∞} - srednja kon. uč. v stacionarnem stanju
 τ - dozorni interval

B. Prilagoditev odmerka na osnovi Δk uč. (večkratna p.o. aplikacija)

$$D_0^u = \frac{D_0^N k^u}{k^N}$$

- določitev k^u (celokupna konstanta eliminacije pri ledvični insuficienci):

- predpostavke (normalno stanje/ledvično insuficienco):

- k_R se manjša proporcionalno s padanjem ledvične funkcije
- k_{NR} se ne spremeni
- ΔCl_R so sorazmerne ΔCl_{cr}

$$k^u = k_{nr} + k_R^u \longrightarrow Cl_R^u = k_R^u V_D^u \longrightarrow k^u = k_{nr} + \frac{1}{V_D} Cl_R^u$$

- renalni očistek uč. v pacientih z insuficienco ledvic težko merljiv – spremljanje ledvične funkcije s pomočjo markerjev GF (kreatinina - cr)

Merjenje hitrosti GF

- merimo jo s pomočjo markerjev GF – molekule, ki se filtrirajo v glomerulusu
- zahteve za marker GF:
 - prosto filtrati v glomerulusu
 - brez TR in TS
 - ne sme se metabolizirati
 - ne sme se močno vezati na plazemske proteine
 - ne sme vplivati na hitrost filtracije in renalno funkcijo
 - netoksičen
 - enostavna kvantifikacija v plazmi in urinu
- Δ hitrosti GF \propto Δ hitrosti filtracije markerja
- Inulin
 - polisaharid fruktoze – standardna referenca za merjenje hitrosti GF
 - nepraktičen za določanje Cl – i.v. infuzija inulina – v stacionarnem stanju izmerimo njegovo plazemsko koncentracijo (C_p^{ss})

$$Cl_{inulina} = \frac{\text{hitrost infuzije}}{C_p^{ss}}$$

• Kreatinin

- endogena substanca, ki nastane pri metabolizmu mišic iz kreatinin fosfata
- nastajanje kreatinina = f (starosti, teže in spola človeka)
- v glavnem se filtrira, brez TR, majhen del se aktivno izloča s TS
- $Cl_{kreatinin} > Cl_{inulin}$

• Blood urea nitrogen (BUN)

- urea je končen produkt metabolizma proteinov, izloča se preko ledvic
- normalne vrednosti 10 č 20 mg/dl
- višje vrednosti – renalno obolenje
- številni faktorji vplivajo na povišane vrednosti (povečan vnos proteinov, znižanje pretoka krvi v ledvicah, hemoragičen šok...)
- $Cl_{urea} \propto GF + TR$
- $Cl_{urea} < Cl_{kreatinin}, Cl_{inulin}$

Očistek kreatinina (1)

- normalno: nastajanje kreatinina = izločanju kreatinina $\Rightarrow C_p^{\text{kreatinina}}$ konstantna
- insuficienca ledvic: nastajanje kreatinina > izločanju kreatinina $\Rightarrow \uparrow C_p^{\text{kreatinina}}$
- določanje $Cl_{\text{kreatinina}}$:

A. Na osnovi urinskih podatkov izločanja kreatinina

$$Cl_{Cr} = \frac{\text{hitrost izloč. kreatinina v urin}}{\text{serumska konc. kreatinina}} = \frac{C_{u, Cr} \times V_{\text{urin}}}{C_{p, Cr} \times T}$$

- Npr: $C_{u, Cr} = 55 \text{ mg/dl}$; $V_{\text{urine}} = 1000 \text{ ml}$; $C_{p, Cr} = 1 \text{ mg/dl}$; $T = 24 \text{ h} = 1440 \text{ min}$
 - $Cl_{Cr} = 38 \text{ mL/min}$
- 24 urno merjenje izločenega kreatinina v urin in določitev serumske koncentracije kreatinina v srednjem času (12 h)
- normiranje na telesno površino ali težo
- $Cl_{\text{kreatinina}} = 108,8 \pm 13,5 \text{ ml/1,73 m}^2$ (ženske); $124,5 \pm 9,7 \text{ ml/1,73 m}^2$ (moški)
(100 – 125 ml/1,73 m²)
- Neprimeren za rutinsko delo: težavno zbiranje 24 ali 12h urina (cirkadialen ritem!)

Očistek kreatinina (2)

B. Na osnovi serumske koncentracije kreatinina

- najpogosteje uporabljen način
- številne metode – predpostavke

$$Cl_{\text{kreatinina}} = f(C_{\text{kreatinina}})$$

starost (GF 65 letnika ~ 50-60 ml/min, 80 letnika 30-40 ml/min)

spol,

teža,

višina)

- metode veljajo le pri normalnem delovanju jeter in odsotnosti obolenj mišic

- Odrasli (20 – 80 let):

1. Jellife-ova metoda

- pri ženskah izračunani Cl množimo z 0,9

$$Cl_{kreatinin} = \frac{98 - 0,8(\text{starost} - 20)}{C_{kreatinina}}$$

2. Crockcroft in Gault-ova metoda

- pri ženskah izračunani Cl množimo z 0,85

$$Cl_{kreatinin} = \frac{[140 - \text{starost}(\text{leta})] \text{telesna teža (kg)}}{72 C_{kreatinina}}$$

- starost > 18 let

- indeks telesne teže (IBW) sme odstopat ± 30%

$$IBW_{\text{moški}} = 50 + 2,3 \times (\text{Ht} - 60); \quad \text{Ht... višina ("inči")}$$

$$IBW_{\text{ženske}} = 45 + 2,3 \times (\text{Ht} - 60)$$

- pacienti z nizko mišično maso (poškodbe hrbtenjače, HIV, podhranjeni...)

- nizka produkcija Cr (težko natančno določljiv; Ccr < 1 mg/dl):

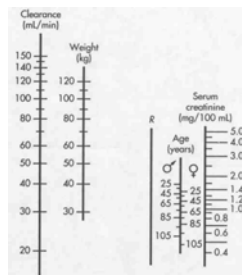
predpostavljena vrednost Ccr = 1 mg/dl

- Otroci:

1. Schwartz-ova metoda

$$Cl_{kreatinin} = \frac{0,55 \text{ telesna višina (cm)}}{C_{kreatinina}}$$

- Nomogrami – hitra ocena $Cl_{kreatinina}$



Programski paketi ki omogočajo izračun Cr Npr: Lexi-Online

Lexi-CALC™

Customize Results

Creatinine Clearance: Adults

Method: Cockcroft-Gault

Gender: male

Age: _____ years

Weight: _____ kg

SrCr: _____ mg/dL

Calculate

These formulas provide an acceptable estimate of the patient's creatinine clearance except in the following instances.

- Patient's serum creatinine is changing rapidly (either up or down).
- Patients are markedly emaciated.

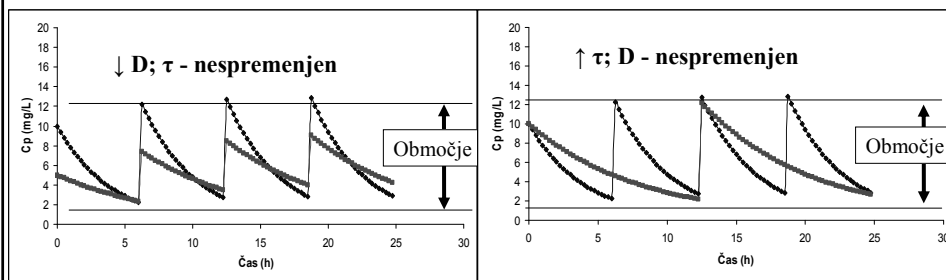
In above situations, certain assumptions have to be made.

- In patients with rapidly rising serum creatinine (ie, a change of $>0.5-0.7$ mg/dL/day), it is best to assume that the patient's creatinine clearance is probably <10 mL/minute.
- In emaciated patients, although their actual creatinine clearance is less than their calculated creatinine clearance (because of decreased creatinine production), it is not possible to easily predict an accurate value.

This formula has limitations. The calculated creatinine clearance values are only estimates and may over- or underestimate the renal function of a specific patient, and should only be used in conjunction with other factors noted during the physical exam/work-up. DECISIONS REGARDING DRUG THERAPY AND DOSES MUST BE MADE ON CLINICAL JUDGEMENT.

Odmerjanje glede na Cl_{Cr}

- $Cl_{Cr} \sim 50 - 60$ ml/min ... zmerna prilagoditev
 - $Cl_{Cr} \sim 25 - 30$ ml/min ... srednja prilagoditev
 - $Cl_{Cr} \leq 15$ ml/min ... znatna prilagoditev
- Prilagoditev odmerka (D) /dozirnega intervala (τ) /oboje
 - npr: p.o. ... običajno $\uparrow \tau$
 - i.v. ... $\downarrow D$
 - uč. z ozkim terapevtskim intervalom (aminoglikozidi, vankomicin) ... $\downarrow D + \uparrow \tau$



Izven telesna eliminacija učinkovin

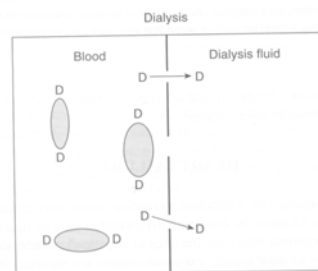
- uporabljamo pri pacientih z močno oslABLjeno funkcijo ledvic in pri zastrupitvi z zdravili
- Metode:
 - A. Peritonealna dializa
 - B. Hemodializa
 - C. Hemoperfuzija
 - D. Hemofiltracija
- Namen: hitra odstranitev neželene uč. in njenih metabolitov brez porušanja elektrolitskega ravnotežja in sprememb v telesnih tekočinah

Dializni metodi

- Dializa je umeten proces s katerim odstranjujemo akumulirane učinkovine in metabolične produkte iz telesa v dializno tekočino
 - gonilna sila koncentracijski gradient
 - semipermeabilna membrana (umetna – filtri; peritonej – peritonealna dializa)

kri ↔ dializna tekočina ⇒ odstranitev dializne tekočine (uč., met...)

- dializna tekočina: voda + dekstroza + elektroliti (K, Na, Cl, HCO₃, Ca, CH₃COO₂)



- Peritonealna dializa

- peritonej deluje kot filter
- prehajajo molekule < 30 000; pretok 1200 (70)ml/min
- preko katetra črpamo dializno tekočino v peritonealno votlino – difuzija – črpanje dializne tekočine iz telesa

- Hemodializa (hitra odstranitev uč. pri zastrupitvah/predožiranju)

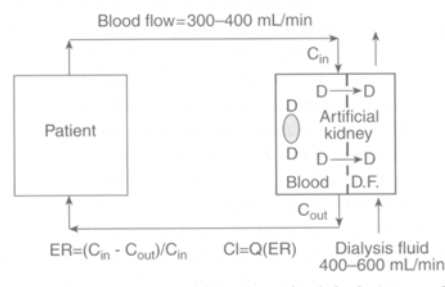
- dializna aparatura filtrira kri preko umetne membrane
- faktorji, ki vplivajo na eliminacijo uč.

TABLE 18.6 Factors Affecting Dialyzability of Drugs

PHYSICOCHEMICAL AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF THE DRUG	
Water solubility	Insoluble or fat-soluble drugs are not dialyzed—eg. glutethimide, which is very water insoluble.
Protein binding	Tightly bound drugs are not dialyzed because dialysis is a passive process of diffusion—eg. propranolol is 94% bound.
Molecular weight	Only molecules with molecular weights of less than 500 are easily dialyzed—eg. vancomycin is poorly dialyzed and has a molecular weight of 1800.
Drugs with large volumes of distribution	Drugs widely distributed are dialyzed more slowly because the rate-limiting factor is the volume of blood entering the machine—eg. for digoxin, $V_D = 250 - 300$ L. Drugs concentrated in the tissues are usually difficult to remove by dialysis.

CHARACTERISTICS OF THE DIALYSIS MACHINE	
Blood flow rate	Higher blood flows give higher clearance rates.
Dialysate	Composition of the dialysate and flow rate.
Dialysis membrane	Permeability characteristics and surface area.
Transmembrane pressure	Ultrafiltration increases with increase in transmembrane pressure.
Duration and frequency of dialysis	

- **Hemodializa**



- Hemoperfuzija – odstranjevanje uč. s pomočjo adsorbentov (aktivno oglje, Amberit – polimer stirena)

- za hitro odstranitev uč. pri zastrupitvah ali predožiranju zdravil

- Hemofiltracija – proces v katerem telesne tekočine, elektrolite in majhne molekule odstranimo s pomočjo filtracije z nizkim pretokom skozi umetne membrane

• Prilagoditev odmerjanja pri dializi odstranjevanje učinkovin iz telesa

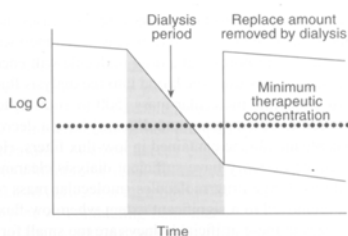


FIGURE 3-12 Concentration-time graph for a drug removed by dialysis. The shaded area indicates the time period in which a dialysis procedure was conducted. Because extra drug was removed from the blood during dialysis, concentrations dropped much faster during that period. After dialysis is finished, the concentrations again drop at the predialysis rate. If drug concentrations drop below the minimum therapeutic concentration (dark, dotted horizontal line), it may be necessary to give a supplemental dose to retain the pharmacologic effect of the drug (indicated by increase in drug concentration after dialysis).

Naloga:

Starejši moški (52 let, 75 kg) ima dokazano gram negativno infekcijo, katero želimo zdraviti s gentamicinom sulfatom. Serumska koncentracija kreatinina pacienta znaša 2.4 mg/dl. Normalno odmerjanje gentamicina pri odraslih z normalno funkcijo ledvic je 1 mg/kg vsakih 8 ur z intravensko injekcijo. Gentamicin sulfat je na voljo v 2ml vialah, ki vsebujejo 40 mg gentamicina na ml. Izračunajte:

- a) kreatininski očistek pacienta s pomočjo Cockcroft Gaultove metode!
($Cl=38,2$ ml/min)
- b) ustrezen dozirni režim gentamicina sulfata za bolnika v mg/ml!
(pri enakem τ ; $D=22,9$ mg)
(pri enakem D ; $\tau=26$ h)