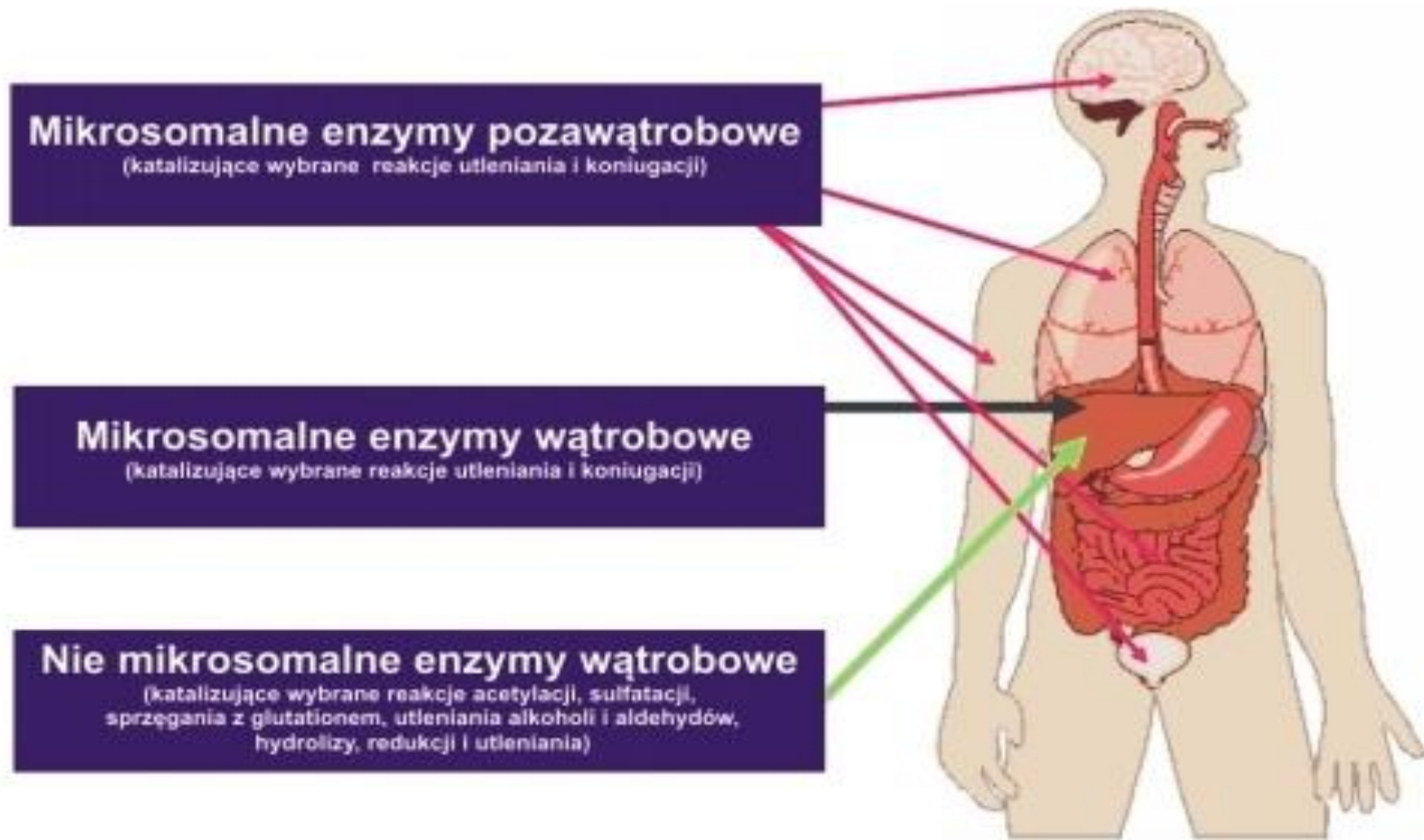


ELIMINACJA LEKÓW Z ORGANIZMU

METABOLIZM + WYDALANIE

METABOLIZM



Metabolizm = Biotransformacja

przede wszystkim w wątrobie

- ❖ w jelitach (flora bakteryjna i enzymy)
- ❖ nerkach
- ❖ płucach
- ❖ śledzionie
- ❖ mięśniach szkieletowych
- ❖ skórze
- ❖ elementach morfotycznych krwi
- ❖ OUN

Metabolizm prowadzi do zmiany:

**substancje rozpuszczalne w lipidach
substancje niezdysocjowane
substancje drobnocząsteczkowe**



**substancje wielkocząsteczkowe
substancje zdysocjowane
substancje rozpuszczalne w wodzie**

Efekt:

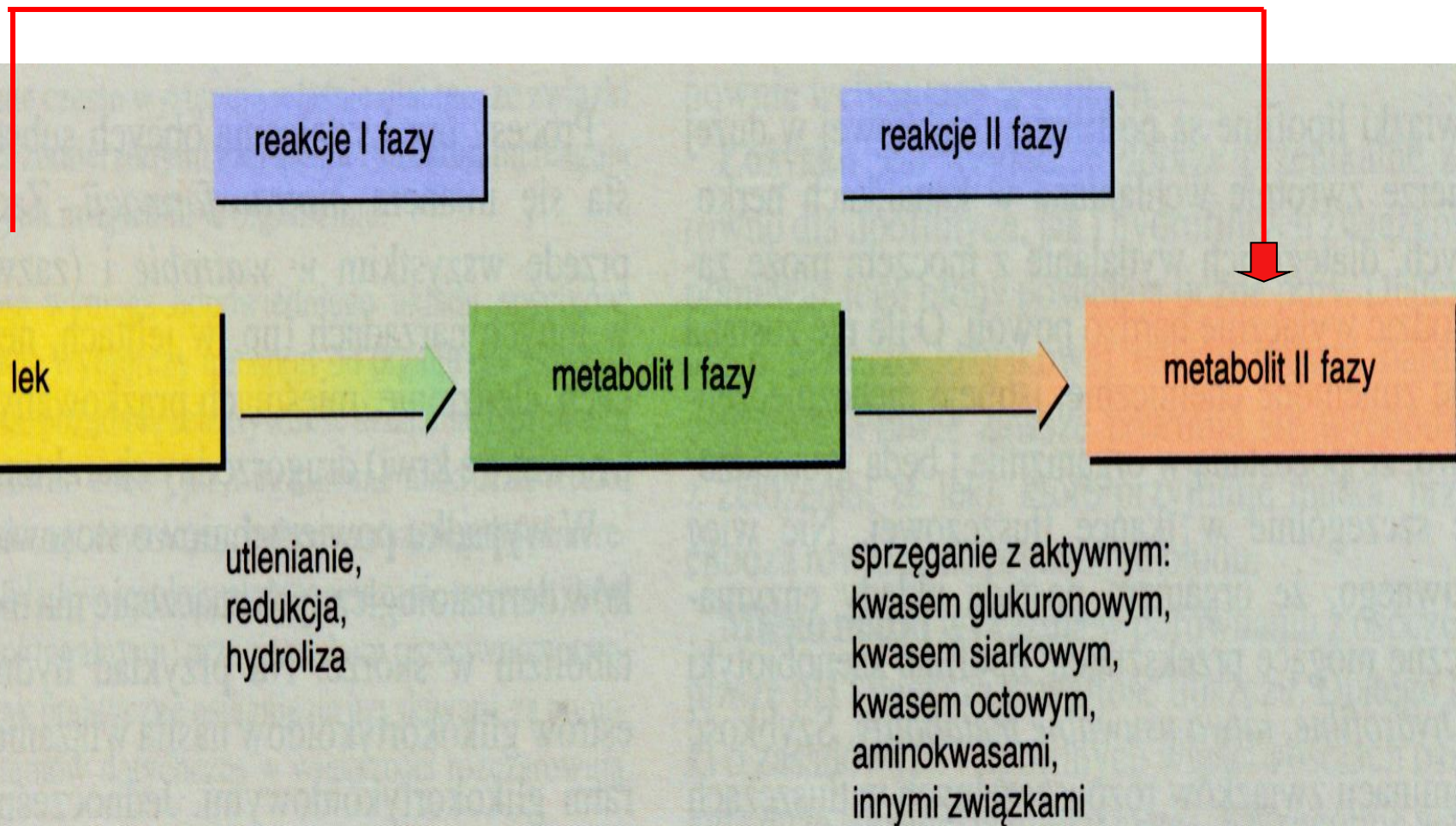
- ❖ **łatwiej wydalone z moczem**
- ❖ **trudniej przechodzące przez błony biologiczne**

Biotransformacji nie podlegają jedynie związki trudno rozpuszczalne w płynach ustrojowych i nie ulegające wchłanianiu z przewodu pokarmowego (węgiel leczniczy, parafina)

Metabolizm może prowadzić do:

- ❖ osłabienia działania leku
- ❖ całkowitej inaktywacji (detoksykacji)
- ❖ bioaktywacji
 - ✓ aktywny farmakologiczny metabolit – **proleki**
np. sulfasalazyna → mesalazyna
amitryptylina → nortryptylina
 - ✓ toksyczny metabolit

Metabolizm



Metabolizm

- ❖ **reakcje I fazy** (utleniania, redukcji, hydrolizy) – prowadzą do powstania związków bardziej polarnych, zachodzą głównie przy udziale enzymów cytochromu P450
- ❖ **reakcje II fazy** (sprzęganie ze związkami endogennymi) – prowadzą do powstania związków zazwyczaj nieaktywnych, przygotowanych do wydalenia z organizmu z moczem lub żółcią, zachodzą głównie przy udziale UDP-glukuronylotransferazy, metylotransferazy i N-acetylotransferazy (NAT)

Głównym celem obu faz jest zwiększenie rozpuszczalności leków w wodzie, a co za tym idzie ułatwienie ich wydalania

Cytochrom P-450

Istotne izoenzymy **metabolizujące 90% leków – CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4,**
z czego najważniejsze to CYP3A4 i CYP2D6

- ❖ lek może być metabolizowany tylko przez jeden izoenzym np. omeprazol/CYP2C19
- ❖ lek może być metabolizowany przez różne izoenzymy np. imipramina/CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19

Czynniki wpływające na metabolizm substancji leczniczej

- ❖ różnice gatunkowe – *badania na zwierzętach*
- ❖ różnice osobnicze – *podłoże genetyczne*
- ❖ płeć – *szybciej u mężczyzn, pobudzający wpływ testosteronu na czynność enzymów mikrosomalnych*
- ❖ wiek
- ❖ stany chorobowe – *schorzenia wątroby, podwyższona temperatura ciała (glikozydy nasercowe)*
- ❖ inne równocześnie podawane leki (*interakcje farmakokinetyczne*)
- ❖ alkohol
- ❖ dieta

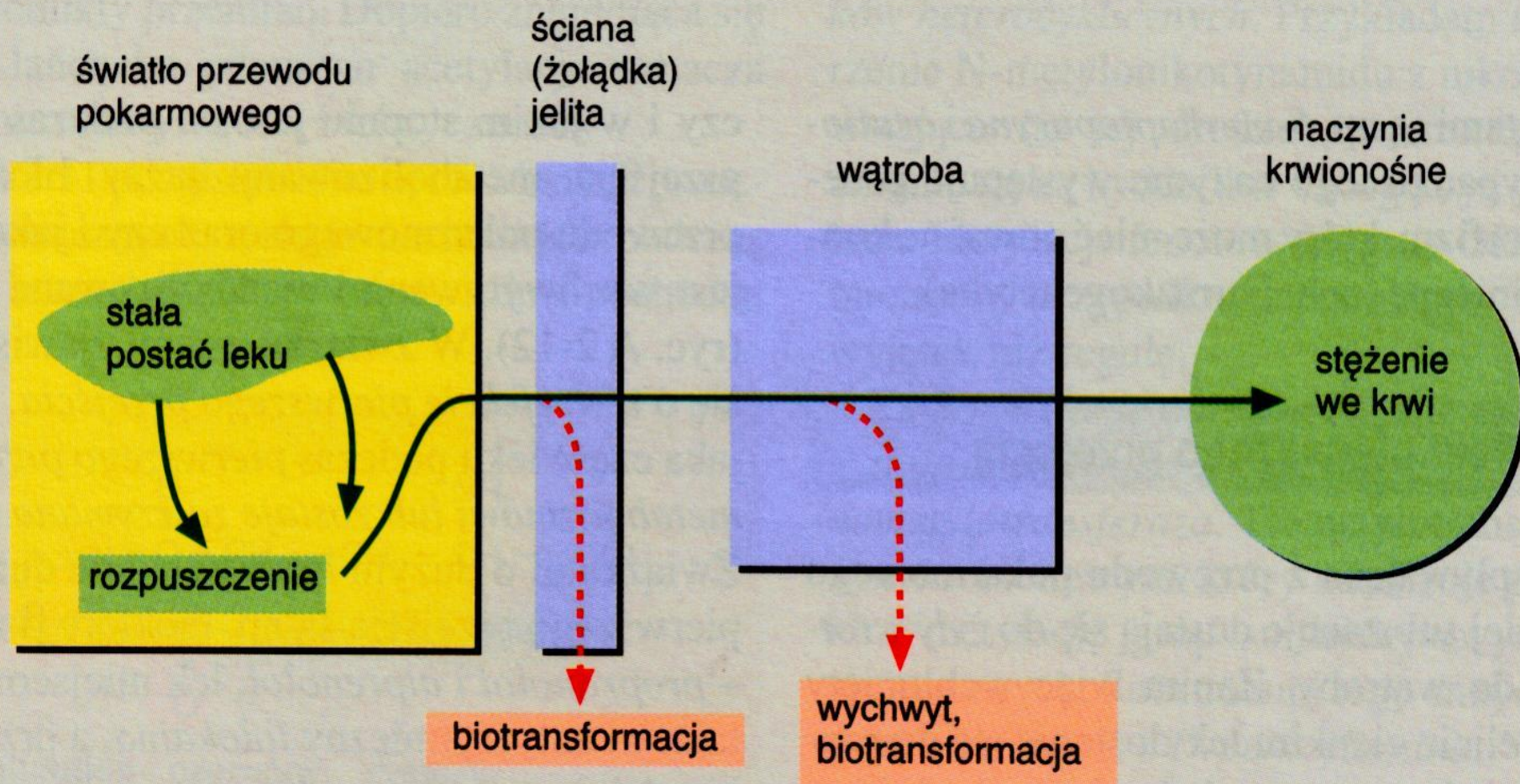
Polimorfizm genetyczny

- ❖ jest przyczyną odmiennych indywidualnych reakcji na leki
- ❖ osobnicze różnice przemian leków mogą mieć istotny wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii
- ❖ najczęściej modyfikowanym genetycznie etapem losów leków w ustroju jest metabolizm
- ❖ w praktyce ta sama dawka leku u większości pacjentów jest skuteczna, u niektórych mniej skuteczna, u innych wywołuje działania niepożądane

**Polimorfizm genów kodujących enzymy metabolizujące
dzieli populację na co najmniej 2 fenotypowo
odmienne grupy:**

- ❖ **ekstensywni, szybcy metabolizerzy** (*EM – extensive metabolizers*) – większość osób, która w znacznym stopniu metabolizuje leki – stosowanie standardowych dawek leków
- ❖ **słabi metabolizerzy** (*PM – poor metabolizers*) – osoby z defektem enzymatycznym, które słabo metabolizują lub w ogóle nie metabolizują niektórych leków – ryzyko działań niepożądanych, kumulacji, w przypadku proleków brak reakcji na lek

Efekt pierwszego przejścia



Efekt pierwszego przejścia

W świetle lub ścianie przewodu pokarmowego:

- ❖ **reakcje utleniania np. *werapamil* lub *cyklosporyna***
- ❖ **reakcje koniugacji np. *hormonów płciowych i morfiny***

**Indukcja aktywności enzymów przewodu pokarmowego
może prowadzić do znacznego zwiększenia efektu
pierwszego przejścia**

**Związki o dużym lub względnie dużym
efekcie pierwszego przejścia:**

- ❖ *propranolol i alprenolol*
- ❖ *lidokaina*
- ❖ *nitrogliceryna*

Metabolizm wątrobowy - interakcje

Interakcje wynikające z oddziaływania na metabolizm wątrobowy dotyczą głównie układu mikrosomalnych izoenzymów cytochromu P450 (CYP)

- ❖ **aktywowane w stosunkowo wybiórczy sposób przez niektóre leki, co powoduje wzrost stężenia enzymu i w konsekwencji obniżenie osoczowego stężenia leków przez nie metabolizowanych**
- ❖ **hamowanie biotransformacji zachodzi w przypadku konkurencyjnego wiązania przez substancje lecznicze swoistych czy nieswoistych enzymów**



- ✓ **przedłużenie biologicznego okresu półtrwania**
- ✓ **przedłużenie i nasilenie działania farmakologicznego**
- ✓ **często pojawienie się objawów toksycznych**

Indukcja enzymatyczna

Niektóre leki (długo pozostające w wątrobie) mogą nasilać tworzenie enzymów biorących udział w biotransformacji

Są to *induktory enzymatyczne*

Induktory enzymatyczne dzieli się na różne typy np.:

- ✓ *fenobarbiturowy*
- ✓ *rimfampicynowy*

Indukcja enzymatyczna

Induktory typu fenobarbitalu mają szczególne znaczenie w metabolizmie leków

Induktory typu metrycholantrenów, do których należą:

- ✓ *aromatyczne węglowodory*
- ✓ *niektóre herbicydy*



przyspieszają metabolizm w ciągu kilku godzin

Indukcja enzymatyczna

Konsekwencje:

- ❖ przy długotrwałym stosowaniu leku wywołującego indukcję enzymatyczną dochodzi do obniżenia stężeń leków w osoczu uzyskiwanych na początku leczenia z użyciem określonych dawek
- ❖ jeśli metabolity są mniej aktywne od związku macierzystego działanie leku ulega osłabieniu, jeśli są natomiast bardziej aktywne, ulega nasileniu

Indukcja enzymatyczna

c.d. konsekwencje:

- ❖ osoczowe stężenia endogennych związków mogą ulec obniżeniu poniżej wartości prawidłowych
- ❖ po odstawieniu induktora stężenia leku we krwi mogą wzrosnąć powyżej wartości toksycznych

Inhibicja enzymatyczna

- ❖ lek powoduje zmniejszenie syntezy lub zwiększenie rozkładu enzymów
- ❖ dwa leki lub więcej konkurują o miejsce wiązania z enzymem i na tej drodze dochodzi do kompetytywnego hamowania rozkładu jednego z nich



Wydłużenie i nasilenie działania leku!

Np. Fluoksetyna – inhibitor izoenzymu CYP2D6

**Jednoczesne stosowanie fluoksetyny
i leków o małym indeksie terapeutycznym
metabolizowanych głównie przez CYP2D6 np.
trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne,
może wymagać zmniejszenia dawki tych leków
(nawet do 5 tygodni po odstawieniu
fluoksetyny)**

Induktory

Inhibitory

Leki indukujące swój metabolizm

Karbamazepina

Pentobarbital

Rifampicyna

Dym nikotynowy

Etanol

Uwodornione
policykliczne
aromatyczne
związki węgla

Erytromycyna

Ketokonazol

Guanitydyna

Omeprazol

Cymetydyna

Sok grejpfrutowy

Barbiturany

Fenylobutazon

Morfina

Nikotyna

Rifampicyna

WYDALANIE

Nieodwracalny proces usuwania substancji leczniczej z organizmu

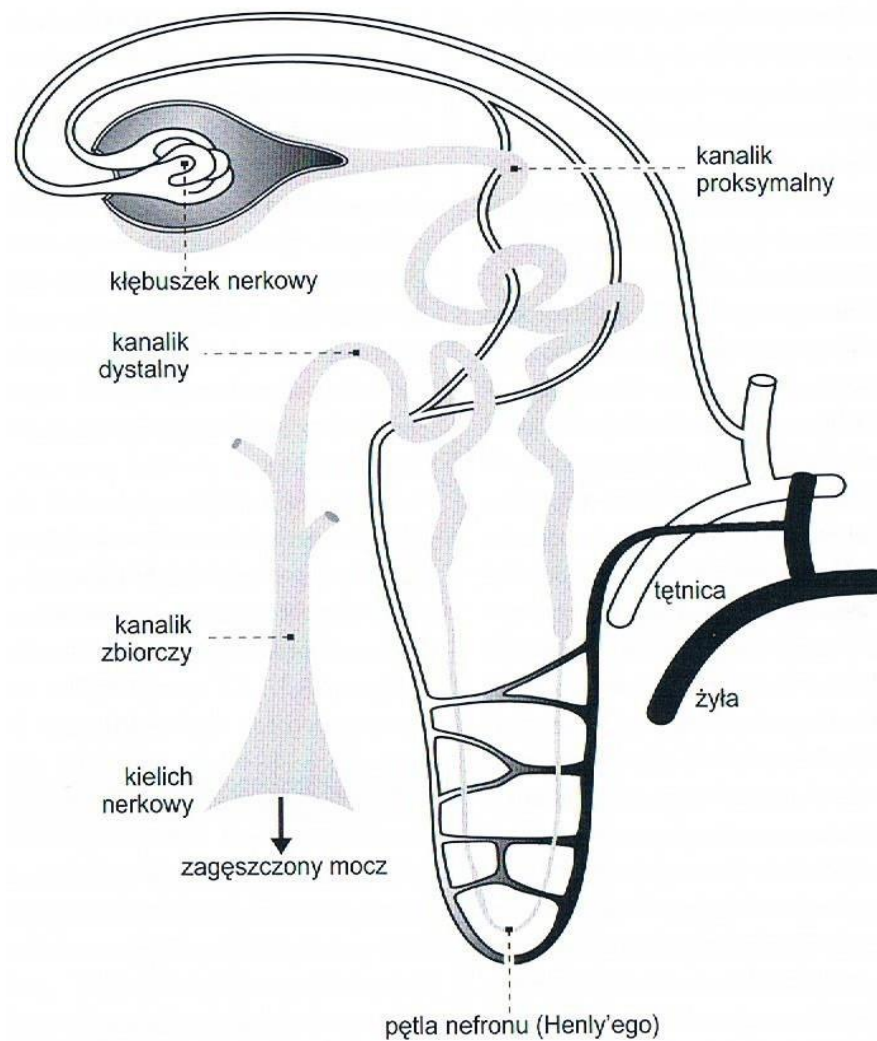
właściwości fizykalne leków
+ białek transportujących

WYDALANIE ZWIĄZKÓW

**- transport przez błony biologiczne
do światła narządów wydalniczych**

- ❖ **drogą nerkową (z moczem)**
- ❖ **z żółcią lub drogą jelitową (z kałem)**
- ❖ **drogą oddechową (z wydychanym powietrzem)**
- ❖ **z mlekiem**
- ❖ **przez skórę**

Budowa nefronu – podstawowej anatomicznej jednostki nerek



Wydalanie substancji leczniczej przez nerki

**Szybkość i wielkość wydalenia nerkowego
warunkuje:**

- ❖ filtracja kłębuszkowa**
- ❖ zwrotne wchłanianie kanalikowe**
- ❖ sekrecja kanalikowa**

Lokalizacja procesów wydalenia w nefronie

1. kłębuszek
nerkowy

2. kanalik
proksymalny

3. kanalik
dystalny

aktywne wydzielanie kanalikowe
organicznych kwasów i zasad

filtracja
kłębuszkowa
leków

leki zjonizowane,
hydrofilne

bierna i aktywna reabsorpcja kanalikowa
leków lipofilnych, niejonizowanych



I. Filtracja kłębuszkowa

- ❖ filtracji nie ulegają:
 - ✓ *białka*
 - ✓ *substancje lecznicze związane z białkami krwi*
 - ✓ *elementy morfotyczne osocza*
- ❖ filtracja zachodzi na zasadzie dyfuzji biernej
- ❖ cała objętość krwi przepływa przez sączenie kłębkowe w ciągu 4-5 min, szybkość przepływu 125-130 cm³/min
- ❖ przesącz kłębkowy - mocz pierwotny zawiera procentowo na jednostkę objętości tyle substancji leczniczej ile znajduje się we krwi w stanie wolnym

Szybkość filtracji zwiększa się, gdy następuje:

- ❖ **wzrost ciśnienia w naczyniach włosowatych kłębuszka**
- ❖ **zwiększenie powierzchni filtracyjnej poprzez uaktywnienie pozostających w spoczynku kłębuszków nerkowych**
- ❖ **obniżenie stężenia białek w osoczu**

II. Reabsorbcja kanalikowa - procesy wchłaniania zwrotnego

- ❖ procesy dyfuzji biernej (zależne od rozpuszczalności leku, jego wartości pKa oraz wartości pH moczu) i transportu aktywnego
- ❖ przesącz ulega znacznemu zagęszczeniu ze 130 cm³ - 129 cm³ resorbowane
- ❖ na tym etapie wchłaniane są niezbędne substancje (np. glukoza, aminokwasy, jony)

Zwrotne wchłanianie kanalikowe

- ❖ **zwrotne wchłanianie jest możliwe dzięki zwiększeniu stężenia leku w moczu w następstwie zwrotnego wchłaniania wody w kanalikach nerkowych**
- ❖ **leki rozpuszczalne w tłuszczach z łatwością przechodzą przez nabłonek kanalików i są w dużej ilości wchłaniane zwrotnie**
- ❖ **związki hydrofilne źle przechodzą przez ścianę kanalika**

Zmiana pH moczu

Zwiększenie ilość zjonizowanych cząsteczek leku



Zwiększenie wydalania leku z moczem

Mocz kwaśny

KREW

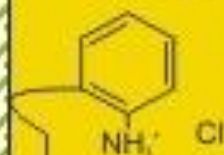
NABŁONEK
KANALIKA
NERKOWEGO

MOCZ

Kwasy



Zasady



Wydalenie

Mocz zasadowy

KREW

NABŁONEK
KANALIKA
NERKOWEGO

MOCZ

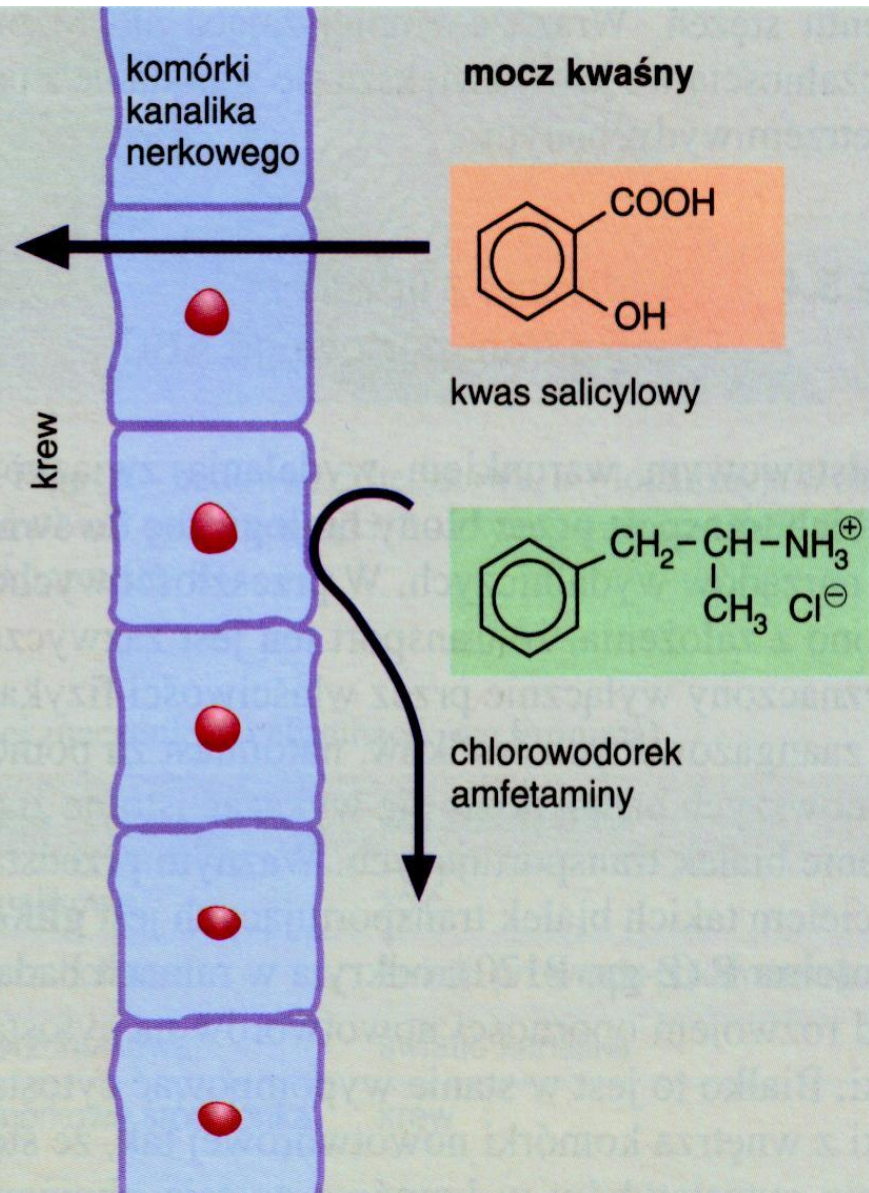
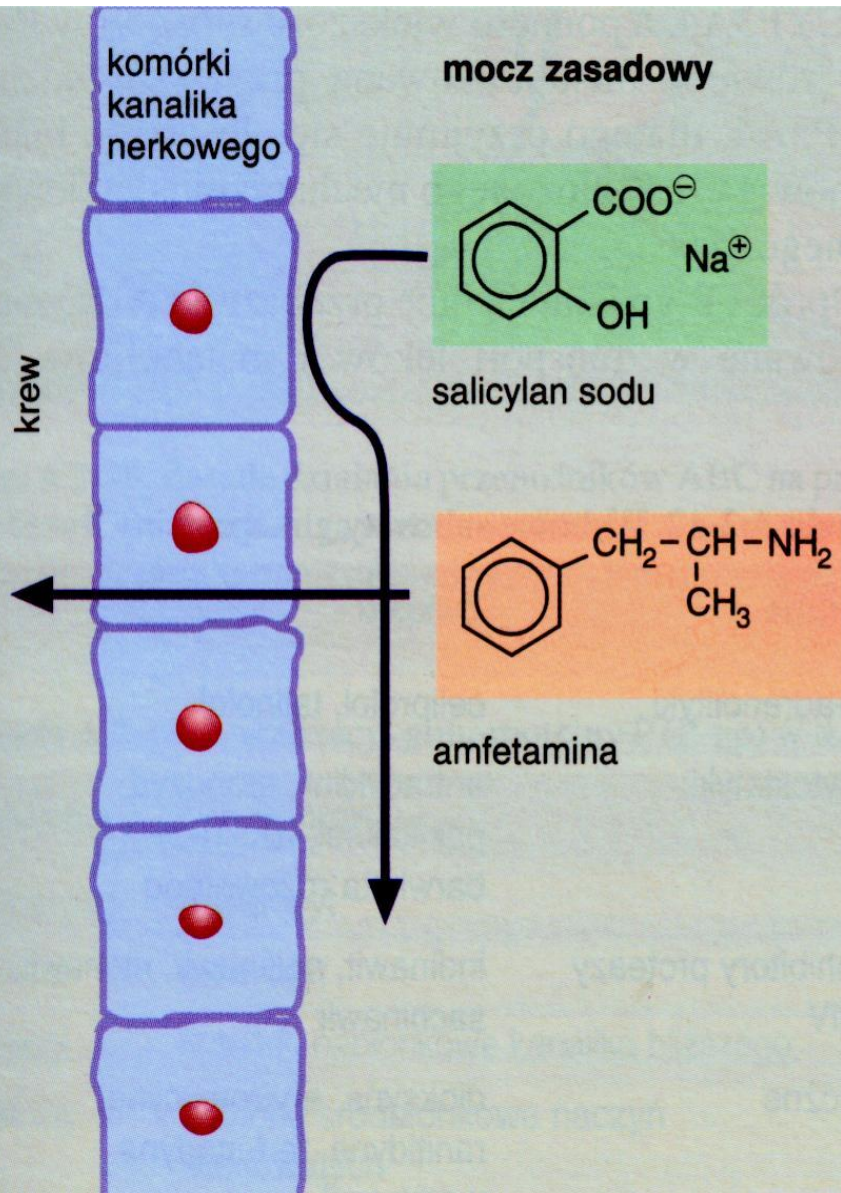
Kwasy



Zasady



Wydalenie



pH moczu a wydalanie

- ❖ **w moczu zasadowym leki o charakterze słabych kwasów** (pKa od 3 do 7,5, np. kwas acetylosalicylowy, sulfonamidy, fenylbutazon, barbiturany) przeważnie istnieją jako zjonizowane nierozpuszczalne w tłuszczach cząsteczki, które są niezdolne do dyfuzji przez komórki kanalików nerkowych - **są wydalone razem z moczem**
- ❖ **w moczu zasadowym leki o charakterze słabych zasad** (pKa 7,5 do 10,5, np. kodeina, morfina, chinina, imipramina) **będą ulegały resorpcji zwrotnej (wchłanianiu)**

Zmiana pH moczu



- ❖ **alkalizacja moczu** wywołana podaniem wodorowęglanu sodu lub mleczanu sodu **zwiększy wydalanie leków o charakterze kwasów** przez ich jonizację
- ❖ **zakwaszenie moczu** wywołane podaniem chlorku amonu **zwiększy wydalanie leków zasadowych** przez ich jonizację



Znaczenie kliniczne :

- ❖ **podanie wodorowęglanu sodowego** przyspiesza wydalanie i skraca czas działania fenobarbitalu; jest to rutynowe postępowanie w przypadku zatruć fenobarbitem
- ❖ **alkalizowanie moczu cytrynianem sodu lub wodorowęglanem sodowym** pozwala na zachowanie tego samego działania leczniczego i zmniejszenie dawki substancji o charakterze zasadowym np.: antybiotyków gentamycyny i kanamycyny
- ❖ **zakwaszenie moczu** zwiększa siłę działania antybiotyków o charakterze kwaśnym, np. ampicyliny czy nowobiocyny

Wybrane stany a zmiany pH moczu

Wzrost pH moczu w wyniku:

- ❖ uporczywych wymiotów
- ❖ chorób nerek
- ❖ płukania żołądka
- ❖ picia dużych ilości wody mineralnej
- ❖ stosowania leków moczopędnych

Obniżenie pH moczu może być spowodowane:

- ❖ gorączką
- ❖ głodówką
- ❖ dietą bogatą w białka (spożywanie dużych ilości mięsa)

III. Wybiórcze wydalenie kanalikowe

- ❖ **proces aktywnego transportu**
- ❖ **wymaga obecności nośników (np. enzymów dehydrogenazy kwasu bursztynowego, anhidrazy kwasu węglowego)**
- ❖ **wydalenie substancji z krwi do moczu wbrew gradientowi stężeń (np. penicyliny)**
- ❖ **sekrecji kanalikowej może podlegać także postać związana z białkiem**
- ❖ **poszczególne związki mogą wzajemnie konkurować o układ transportujący i kompetytywnie hamować swoje wydalenie**

Wydalanie leków z żółcią

- ❖ lek wydalany jest przez wątrobę **do żółci, dalej z kałem**
- ❖ wydalenie z żółcią ma charakter **transportu aktywnego i biernego**

Jakie leki:

- ❖ leki, które słabo wchłaniają się w jelitach ze względu na zjonizowaną postać (głównie kwasy)
- ❖ substancje czynne o stosunkowo dużej masie cząsteczkowej i właściwościach lipofilnych

Wydalanie leków ze śliną

- ❖ leki o małej masie cząsteczkowej
- ❖ substancje nierozpuszczalne w tłuszczach
- ❖ związki w postaci niezjonizowanej
- ❖ wydalenie leków ze śliną ma niewielkie znaczenie w ogólnym procesie wydalania leków
- ❖ eliminacja ze śliną może prowadzić do ujawnienia się działań niepożądanych leków wydalanych tą drogą, np. przerost dziąseł po fenytoinie czy przebarwienie zębów po antybiotykach
- ❖ stężenia niektórych leków (np. *paracetamol*, *sulfonamidy*) w ślinie i we krwi są wzajemnie proporcjonalne

Wydalanie leków z potem

- ❖ leki w formie niezjonizowanej
- ❖ wydalenie do gruczołów potowych
(łatwo przepuszczalny nabłonek gruczołów potowych)
- ❖ słabe zasady i słabe kwasy

*Przykłady leków wydalanych z potem: witamina B₁,
mocznik, sulfonamidy*

Wydalanie leków przez płuca

- ❖ leki lipofilne na drodze dyfuzji
- ❖ wydalenie tą drogą zależy od przepływu krwi przez płuca oraz ich wentylacji

*Przykłady związków wydalanych z przez płuca:
wziewne środki znieczulenia ogólnego, olejki eteryczne,
alkohol*

Parametry służące do oceny procesu eliminacji leków

Klirens: miara szybkości wydalania leku

Pojęcie klirensu (*ang. clearance, CL*) oznacza szybkość wydalania leku

Klirens odpowiada objętości badanego płynu ustrojowego, która w jednostce czasu jest całkowicie oczyszczana z danego leku

Jednostką klirensu jest objętość/czas

Obliczyć go można jako iloraz szybkości wydalania leku (ilości wydalonego leku w określonym czasie, dE/dt) i stężenia leku w badanym płynie ustrojowym (zwykle w osoczu, surowicy lub pełnej krwi)

$$CL = \frac{\frac{dE}{dt}}{C}$$

Klirens nerkowy

Zależy od:

- ❖ szybkości procesu przesączania kłębuszkowego leku
- ❖ wydalanania cewkowego
- ❖ wchłaniania zwrotnego leku

Klirens wątrobowy

Zależy od:

- ❖ szybkości przepływu krwi przez wątrobę,
- ❖ aktywności enzymów mikrosomalnych wątroby
- ❖ wiązania leku z białkami krwi

Okres półtrwania – $t_{0.5}$

Jest to czas, po upływie którego stężenie substancji zmniejsza się do połowy jego wartości początkowej

Okres półtrwania może zmienić się wskutek zmian klirensu i/lub objętości dystrybucji

$$T_{0,5} = \frac{0,693V}{CL}$$

Oznacza to, że $T_{0,5}$ ulega wydłużeniu przy niskim klirensie leku bądź przy dużej objętości dystrybucji

Krążenie wątrobowo-jelitowe

- ❖ wiele leków w postaci sprzężonych metabolitów II fazy lub w postaci niezmienionej jest wydalana z żółcią do jelita, skąd mogą być wydalone z kałem lub wchłonięte do krwi
- ❖ resorpcja zwrotna niektórych metabolitów odbywa się w dalej położonych odcinkach jelit pod wpływem enzymów hydrolitycznych bakterii flory jelitowej (*np. Clostridium, Bacteroides, bakterie grupy coli fermentujące laktozę oraz niektóre Staphylokokki*).
- ❖ enzymy te powodują rozszczepienie nieaktywnych metabolitów II fazy, uwolniony czynny lek ulega wchłonięciu - mówimy o krążeniu wątrobowo-jelitowym

Na ćwiczenia :

Interakcje na etapie wydalania w jelitach

Podawanie jednocześnie antybiotyków redukujących florę jelitową (np. ampicylina, tetracyklina, rifampicina) może zmniejszać zależną od enzymów bakteryjnych biotransformację niektórych leków (np. etynyloestradiolu, sulfasalazyny) do ich aktywnych metabolitów



**Osłabione działanie doustnych leków
antykoncepcyjnych, NLPZ**

Interakcje na etapie wydalania leków mogą zachodzić w wyniku:

- ❖ **zmian w wydalaniu leków przez nerki**
 - ✓ zmiany pH moczu
 - ✓ zmiany aktywnego transportu przez kanaliki nerkowe (współzawodnictwo leków o ten sam nośnik, interakcje z białkami transportującymi)
 - ✓ zmian w przepływie krwi przez nerkę
- ❖ **zmian w wydalaniu leków z żółcią oraz poprzez krążenie wątrobowo-jelitowe**



Polecane artykuły:

- Hanley MJ i wsp.: **The effect of grapefruit juice on drug disposition.** *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011; 7: 267-86.

- Roberts MS i wsp.: **Enterohepatic circulation: Physiological, pharmacokinetic and clinical implications.** *Clinical Pharmacokinetics*, 2002; 41: 751-90.