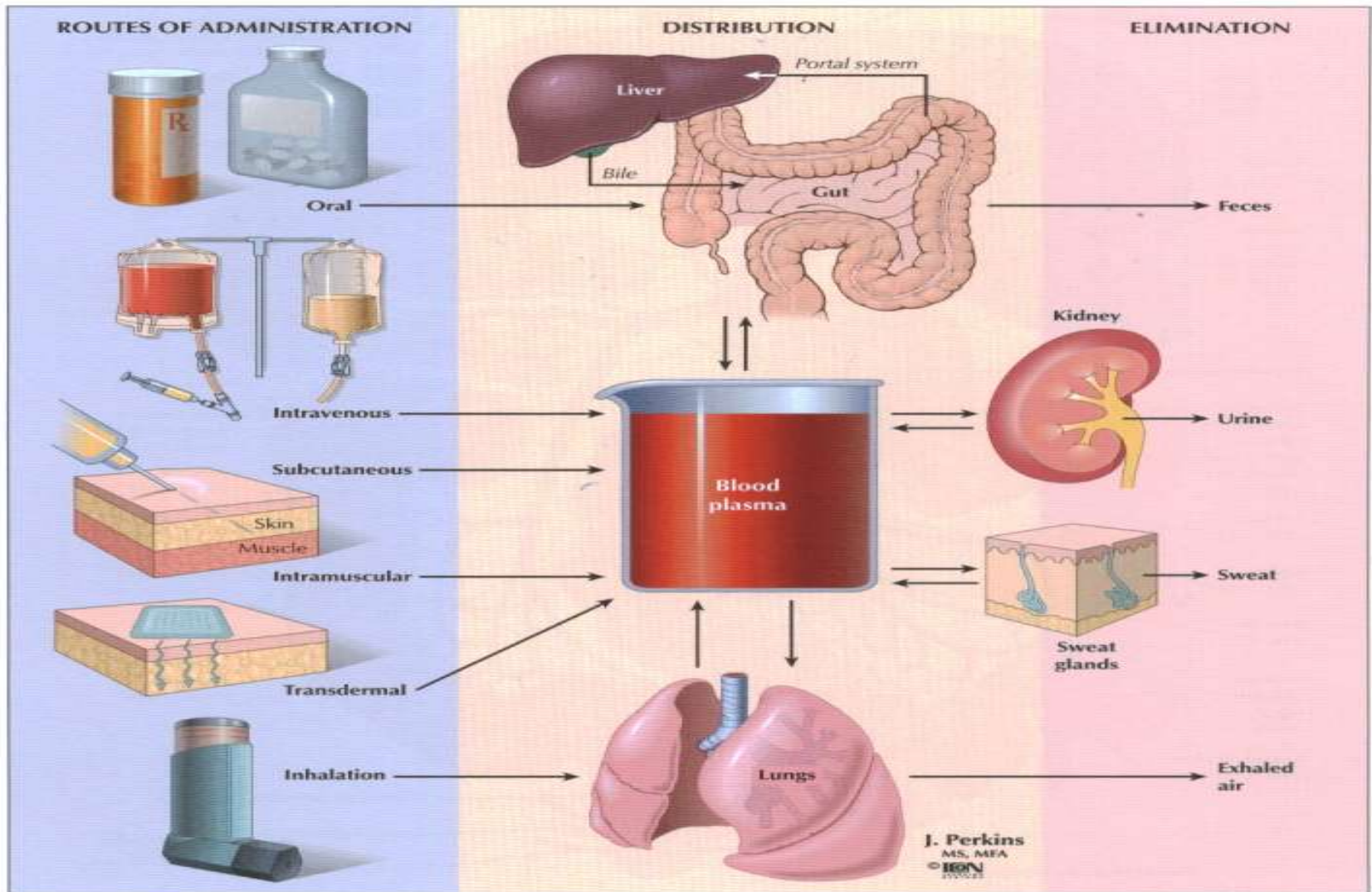


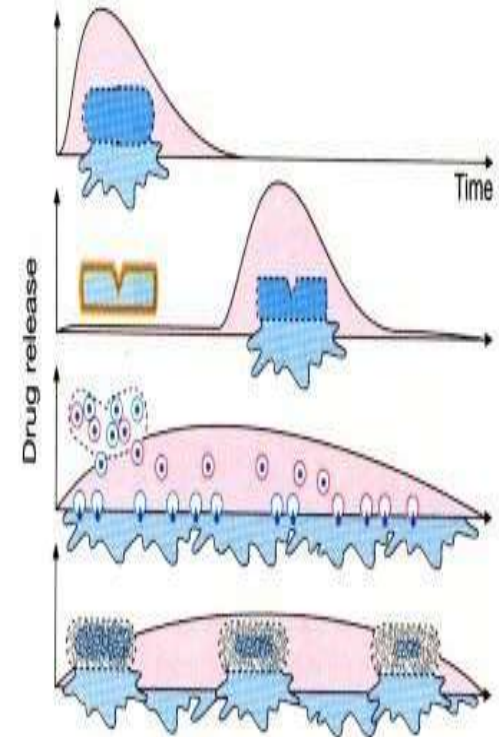
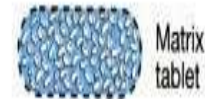
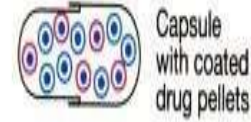
# FARMAKOKINETIKA

# FARMAKOKINETIKA



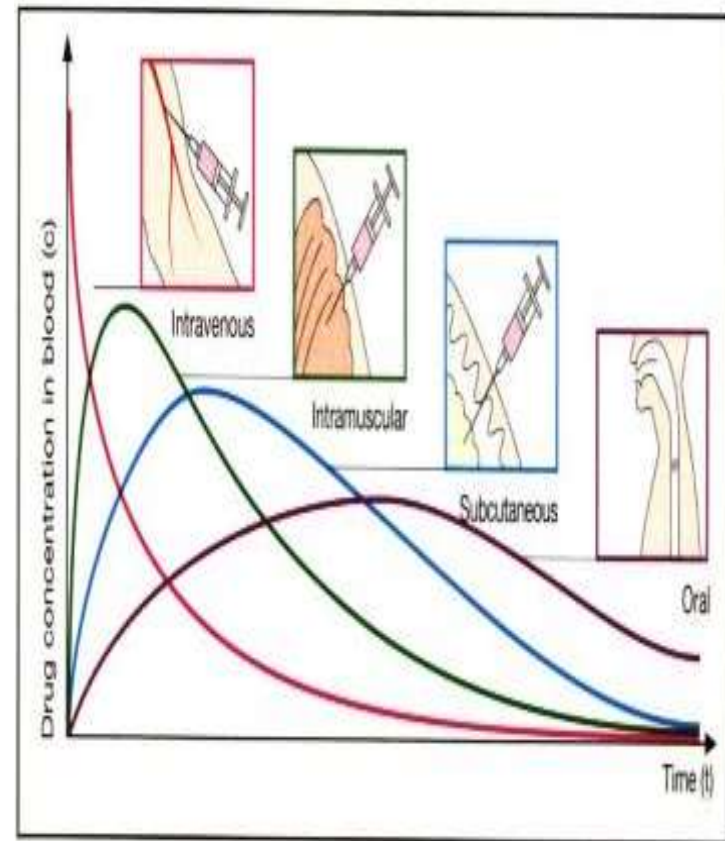
# Peroralna primjena

- Per os – najčešći, najjednostavniji, najjeftiniji, najbezbolniji
- Dezintegracija i disolucija
- Sublingvala, rektalna primjena
- Fenomen prvog prolaska



# Parenteralna primjena

- Im, iv, sc, ic
- Intraarterijska primjena
- Infuzija
- Intratekalna primjena
- Inhalacije
- Iv i ia nema apsorpcije
- Izbjegava se fenomen prvog prolaska



# Topikalna primjena

- Na kožu i sluznice
- Liposolubilne tvari
- Najviše u dermatologiji
- Analgetici
- Nitroglicerini
- Antibiotici
- Flasteri

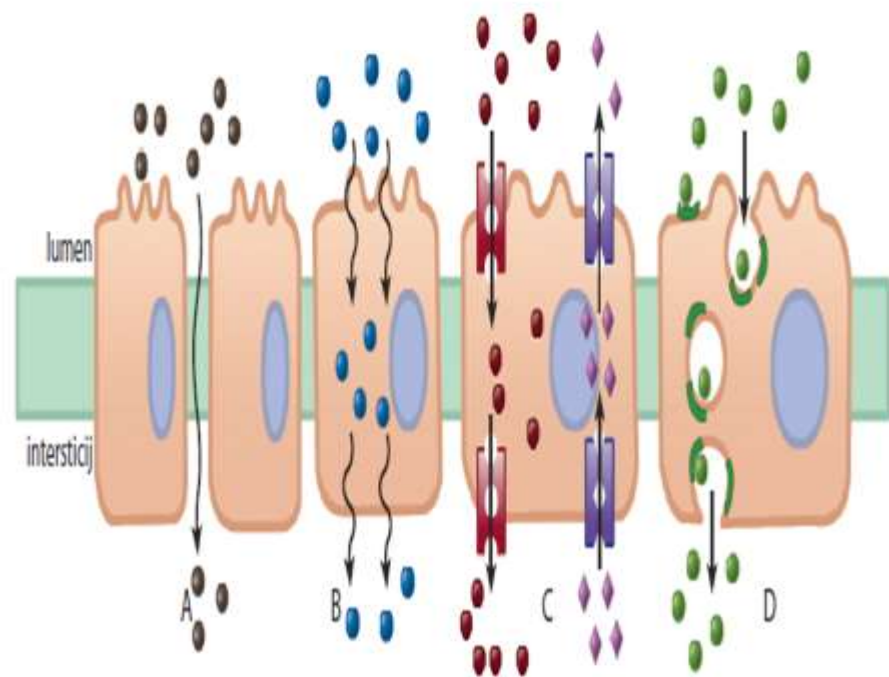


# APSORPCIJA LIJEKOVA

- Dolazak lijeka s mjesta primjene u krvni opticaj
- Ovisi o prolasku lijeka kroz barijere, ali i o topljivosti (vodene otopine vs. uljne), stanju krvotoka i apsorptivnoj površini

# Prolaz lijekova kroz biološke barijere

1. Difuzija kroz vodeni medij
2. Difuzija kroz lipidni medij
3. Posebni nosači
4. Endocitoza i egzocitoza



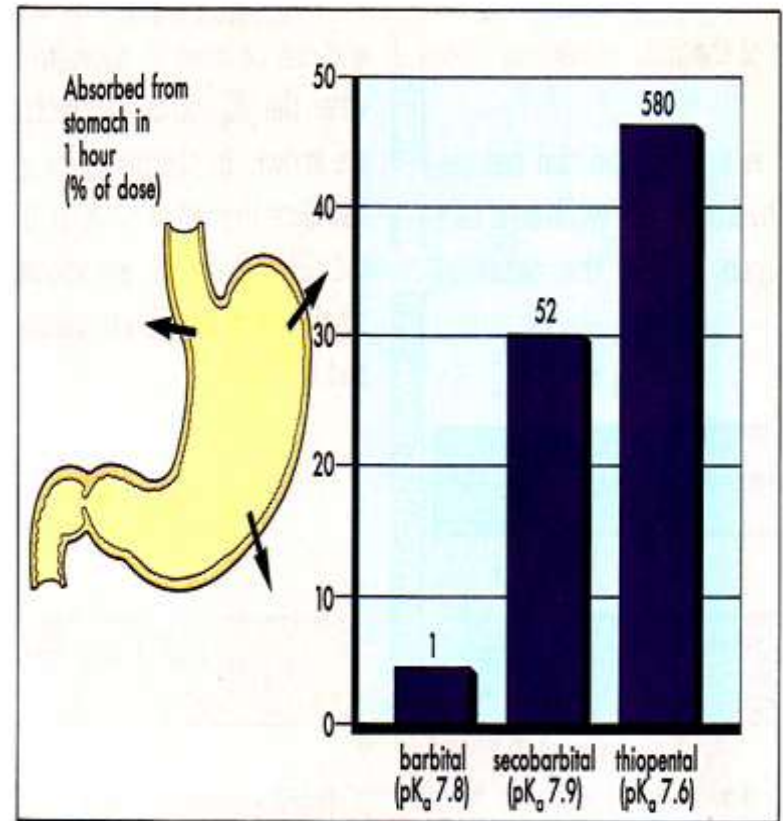
# Difuzija lijekova kroz membrane

- Fickov zakon difuzije:
  - Protok =  $(C_1 - C_2) \times \text{površina} \times \text{koef. propusnosti} / \text{put}$
- Koef. propusnosti je mjera mobilnosti molekule lijeka, ovisi o:
  - veličini molekule
  - liposolubilnosti (važan particijski ili diobeni koeficijent)
  - ioniziranosti



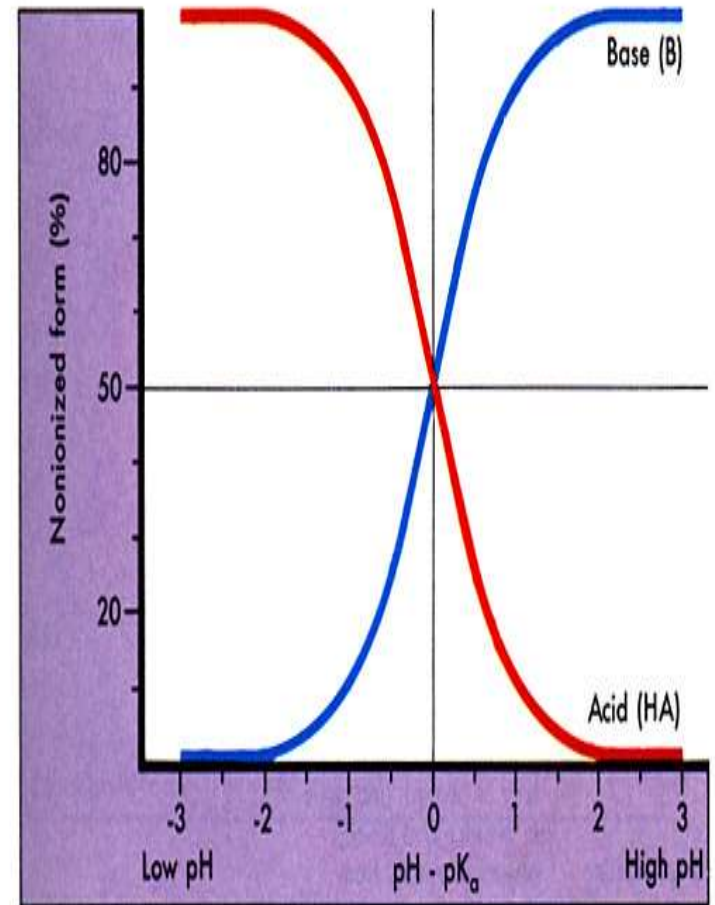
# LIPOSOLUBILNOST LIJEKOVA

- Topljivost lijekova u mastima – najbitniji čimbenik za difuziju
- Lijekovi koji imaju hidrofobne veze (CH<sub>2</sub>) su liposolubilniji
- Utjecaj liposolubilnosti ( $\lambda$  ulje/voda) na količinu apsorbiranog lijeka iz želuca



# IONIZIRANOST LIJEKOVA

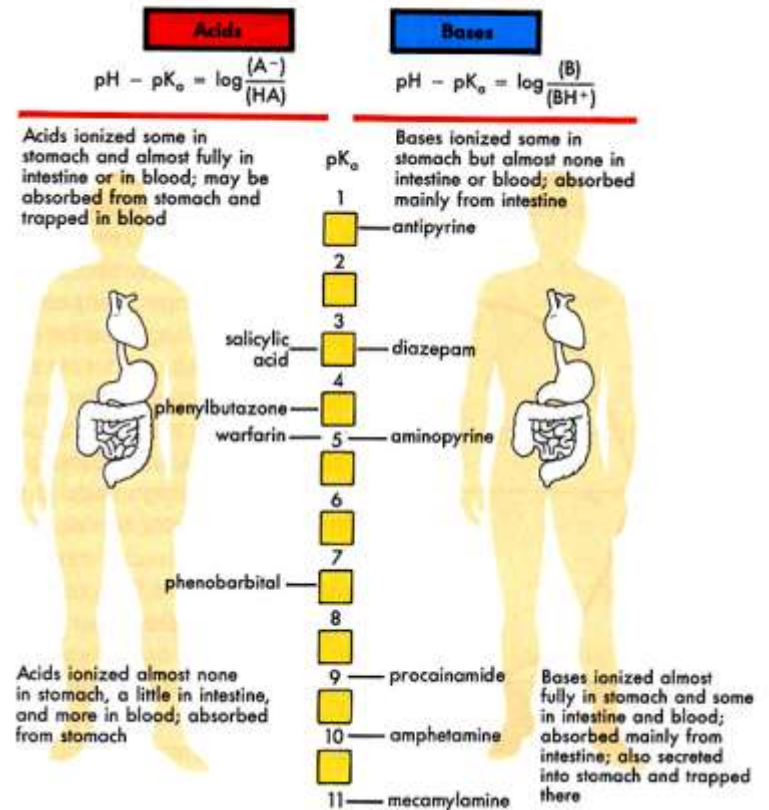
- IONIZIRANE TVARI SU TOPLJIVE U VODI I SLABO PROLAZE KROZ MEMBRANE STANICA
- Elektrostatski naboji ioniziranih molekula privlače molekule vode i stvaraju se polarni kompleksi koji su relativno topivi u vodi, a netopivi u mastima
- Svi lijekovi disociraju (više ili manje)
- $pK_a$  (konstanta ionizacije) = negativni log konstante disocijacije ( $K_a$ )



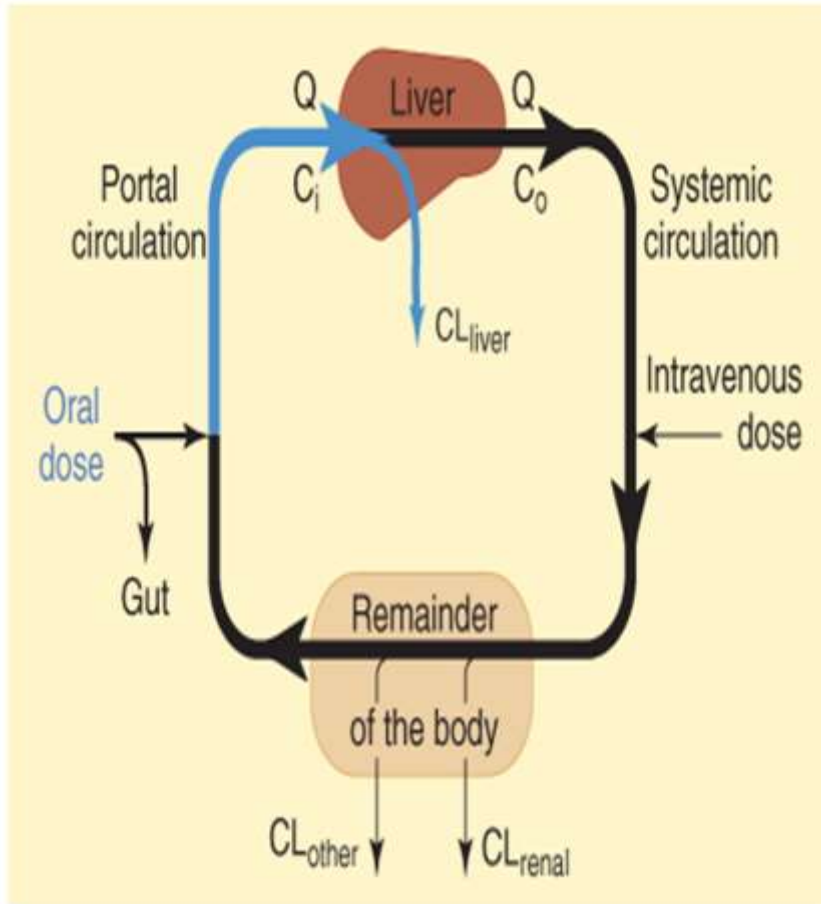
# IONIZIRANOST LIJEKOVA

- Ionska stupica – aspirin

Ph medija	% ionizirano	% neionizirano
1	1	99
2	9	91
3	50	50
4	91	9
5	99	1



# PRVI PROLAZAK KROZ JETRU

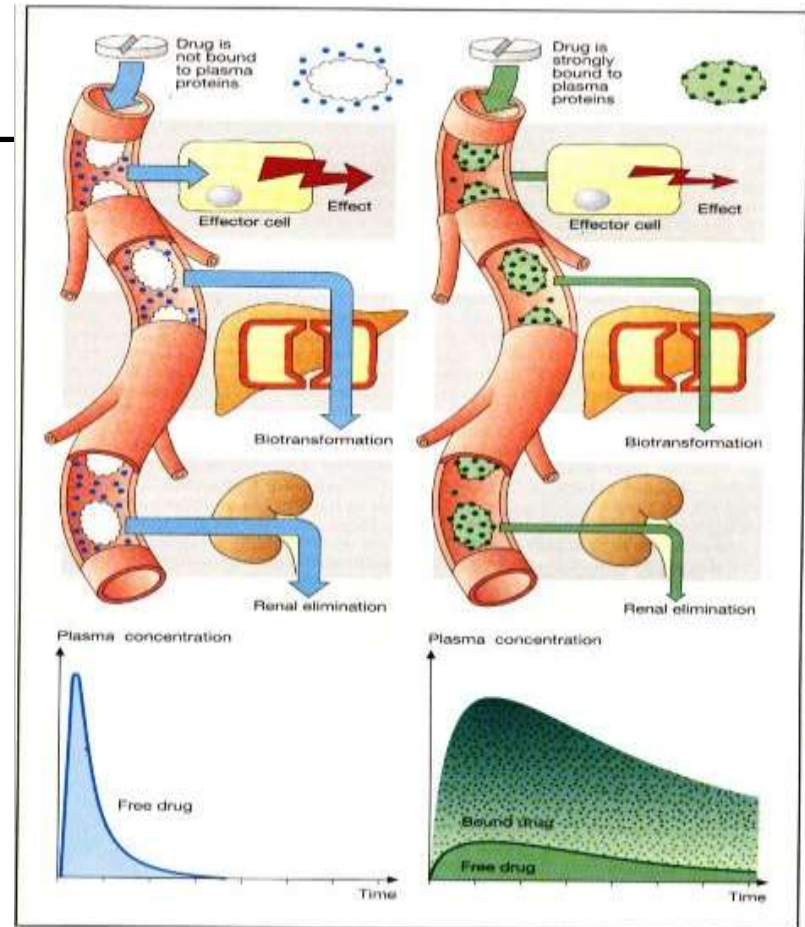


**Tablica 4-7.** Lijekovi brzog metabolizma čiji je jetreni klirens ograničen krvnim protokom

alprenolol	lidokain
amitriptilin	meperidin
dezipramin	morfin
imipramin	pentazocin
izoniazid	propoksifen
klometiazol	propranolol
labetalol	verapamil

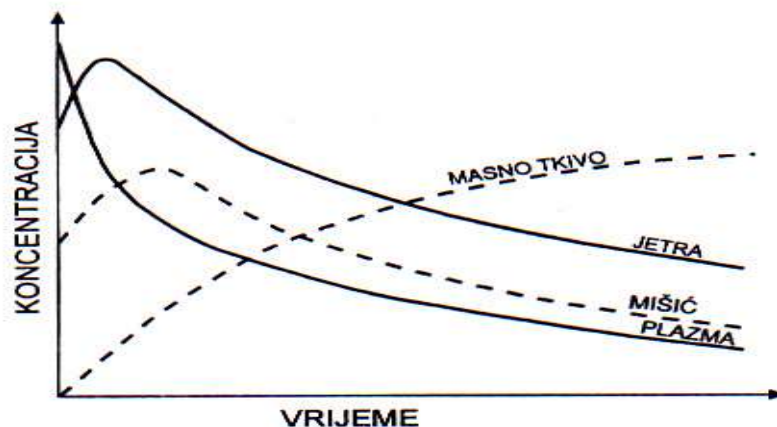
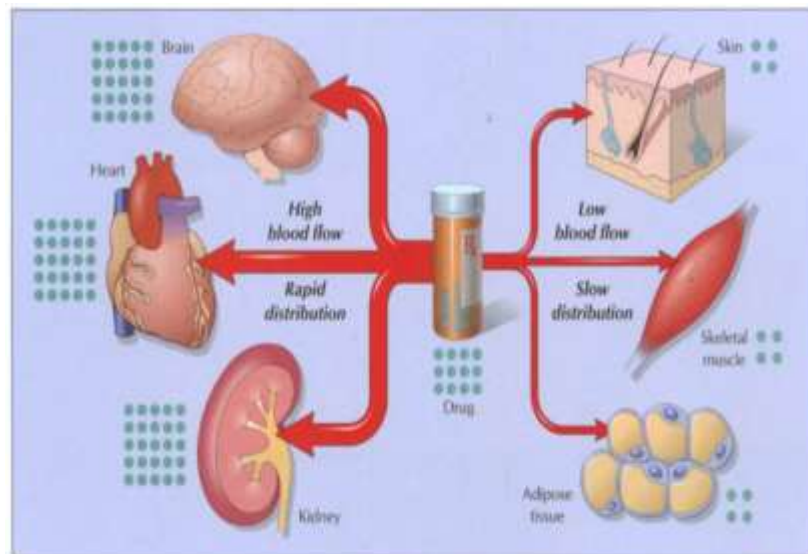
# RASPODJELA LIJEKOVA

- Krvnom strujom
- Vezani za proteine (albumine) – kovalentne, vodikove veze
- Vezani i nevezani dio lijeka – dinamička ravnoteža
- Vezani ne napušta cirkulaciju
- Nevezani dio odgovoran za učinak
- Interakcije lijekova

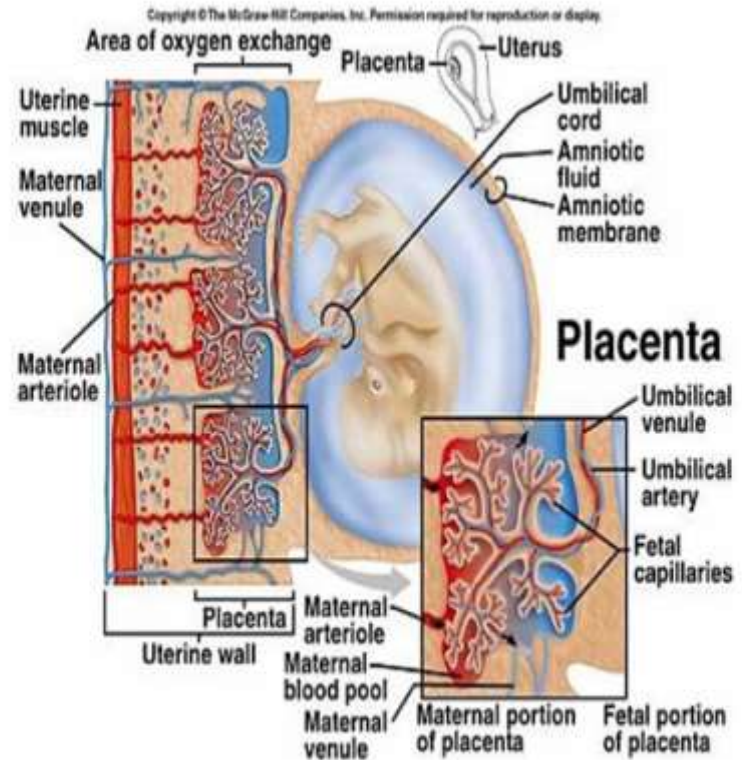
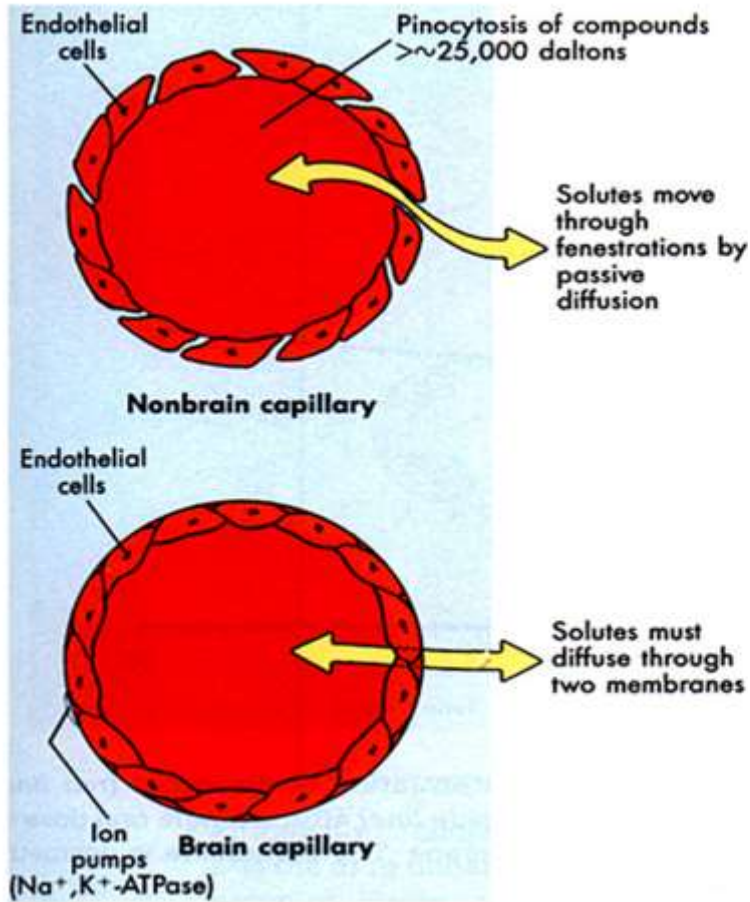


# RASPODJELA LIJEKOVA U TKIVA

- Iz cirkulacije u tkiva – suprotno od apsorpcije
- Osmotski, hidrostatski tlakovi – filtracija lijeka
- Intenzitet ulaska u tkiva ovisi o prokvljenosti i brzini protoka

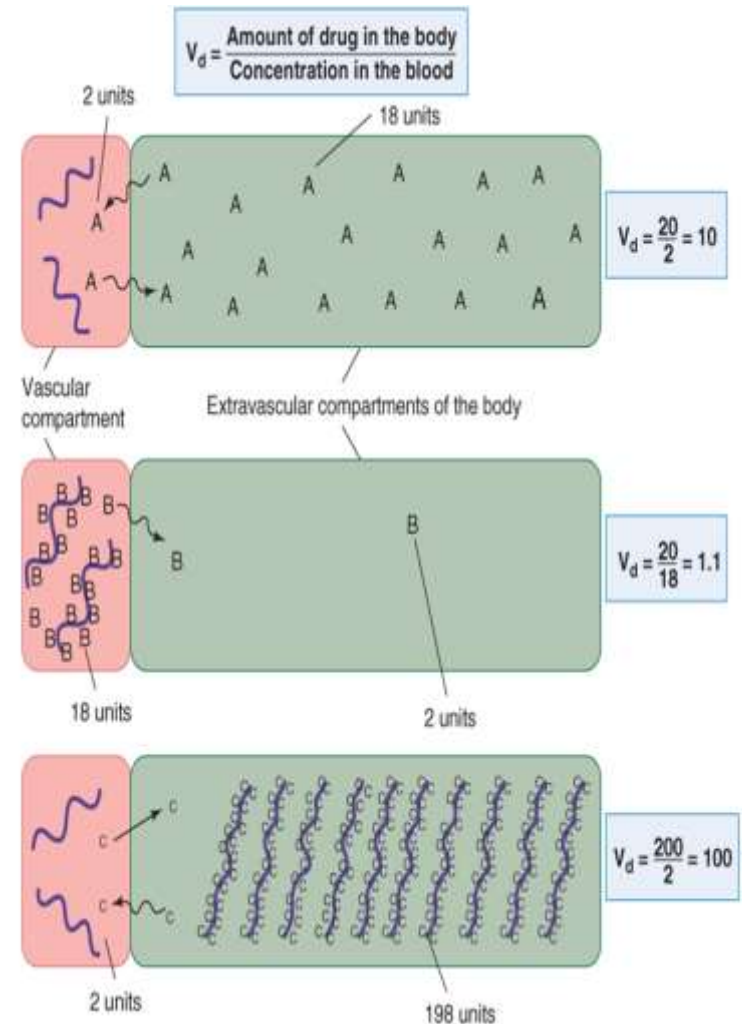


# Krvno-mozgovna i posteljična barijera



# Volumen raspodjele

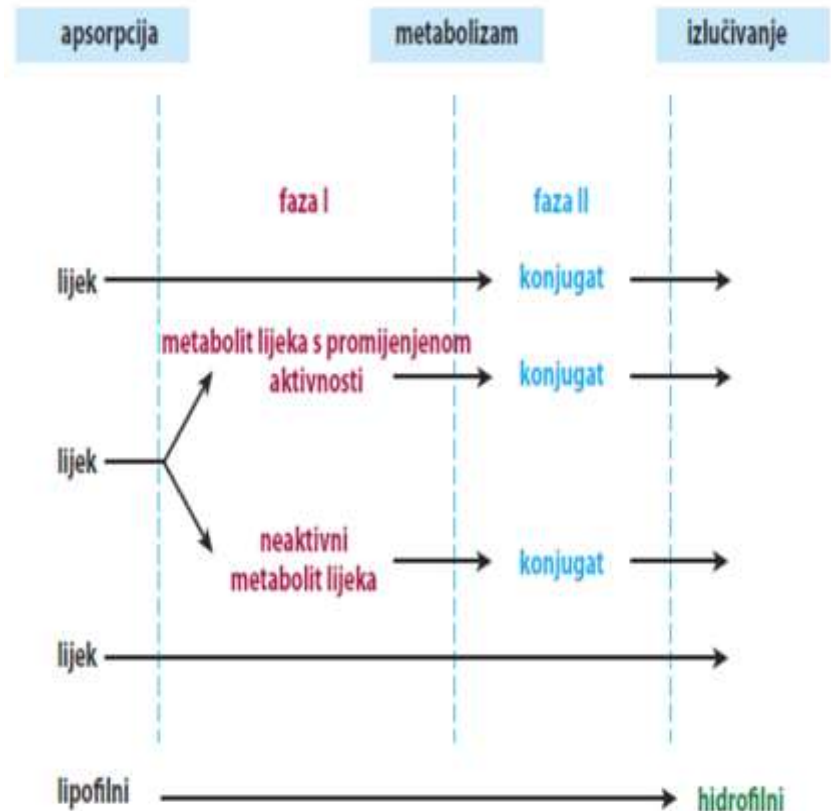
- prividni (a ne stvarni) volumen
- mjera zapremine prividnog prostora u tijelu unutar kojeg se lijek nalazi
- $V_d = \text{doza}/C$
- Lijekovi s velikim volumenom raspodjele imaju veću koncentraciju lijeka u ekstravaskularnom tkivu
- Lijekovi koji ostaju u vaskularnom odjeljku imaju mali volumen raspodjele





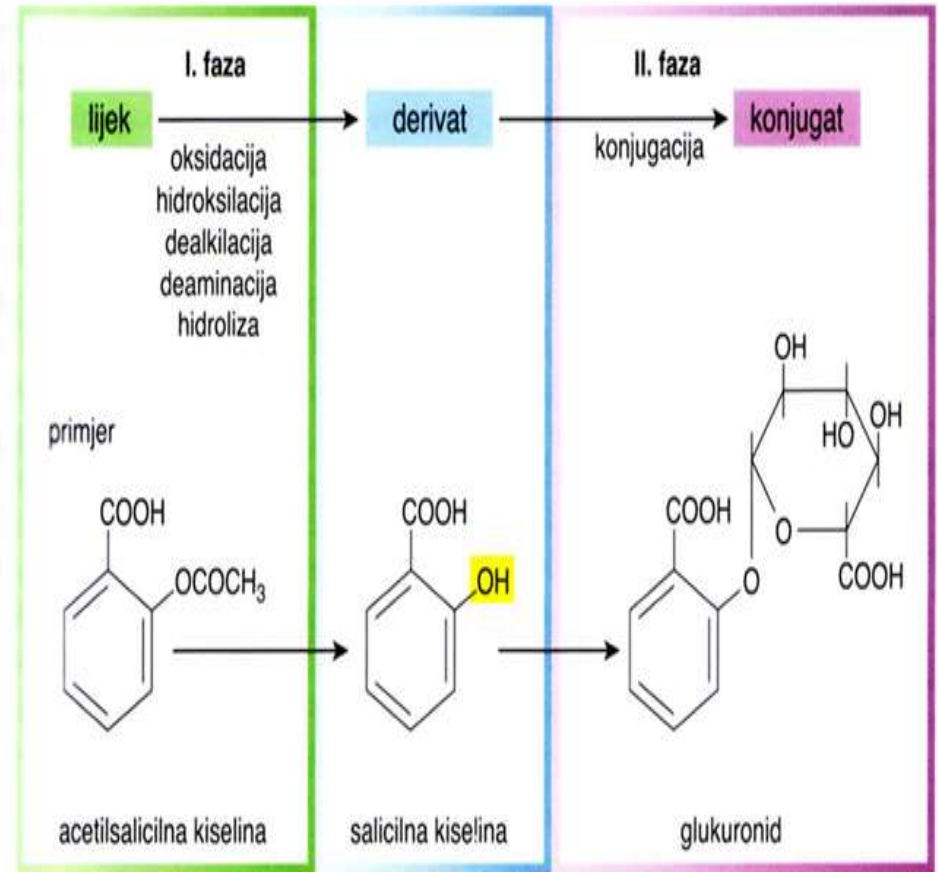
# Metabolizam i eliminacija lijekova

- Jetra glavni metabolički organ (strukturno vrlo različite tvari, ugl. liposolubilne)
- Probavni sustav, pluća, koža, bubreg, mozak, plazma
- Male, hidrofilne, disocirane molekule, slabije vezane za bjelančevine plazme, odstranjuju se uglavnom bubrežima



# BIOTRANSFORMACIJA

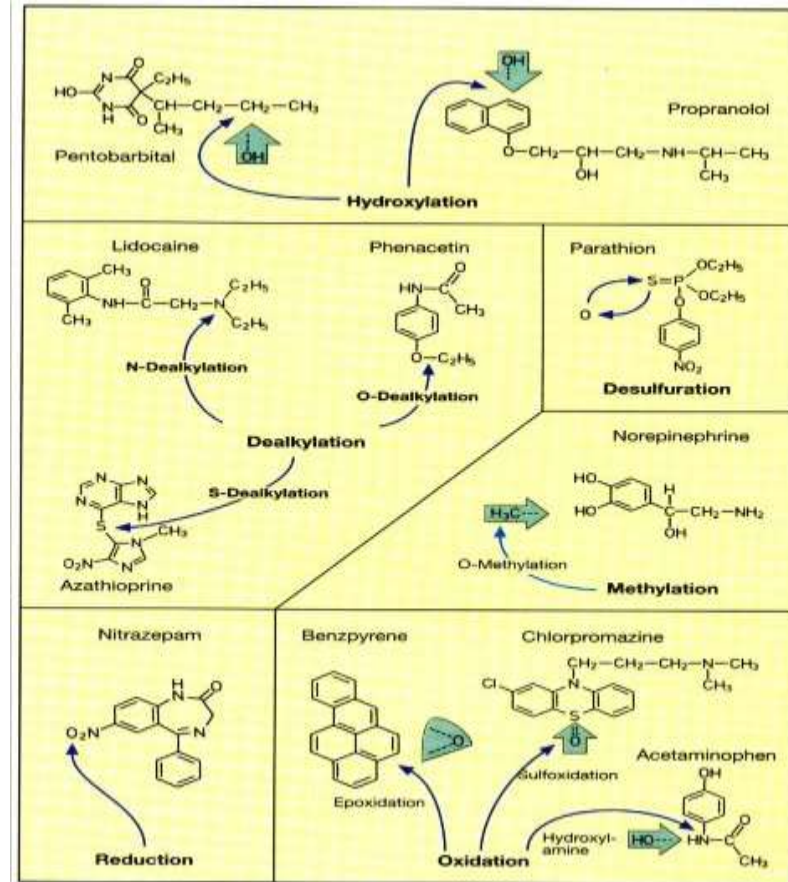
- Enzimi su smješteni u endoplazmatskom retikulumu, mitohondrijima, citoplazmi, lizosomima, ovojnici jezgre, plazmatskoj membrani
- Mikrosomi
- Oksidaze mješovite funkcije -monooksigenaze



# I faza biotransformacije

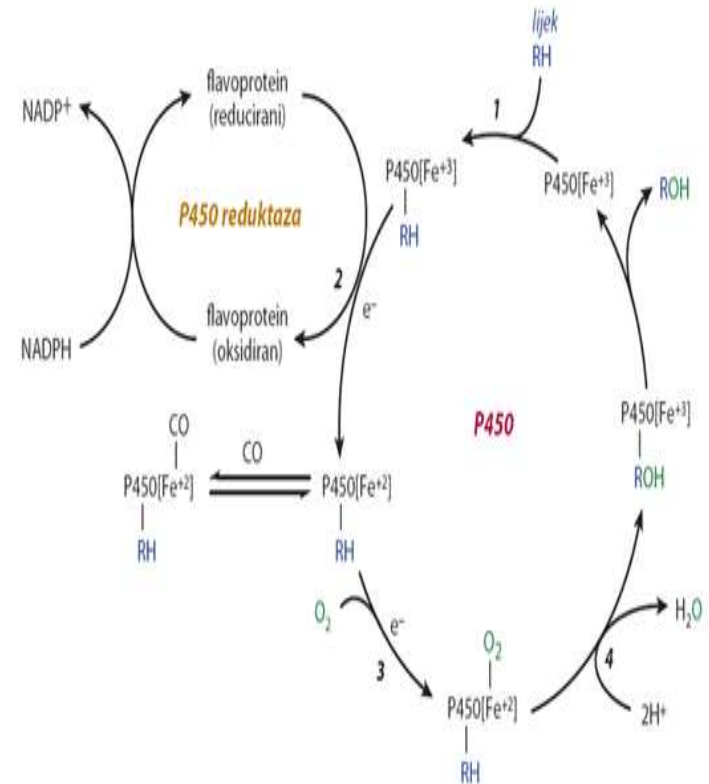
## 1. FAZA

- Oksidacija
- Redukcija
- Hidroliza
- Dezaminacija
- Promjene na prstenu  
(aktivacija lijeka)



# BIOTRANSFORMACIJA

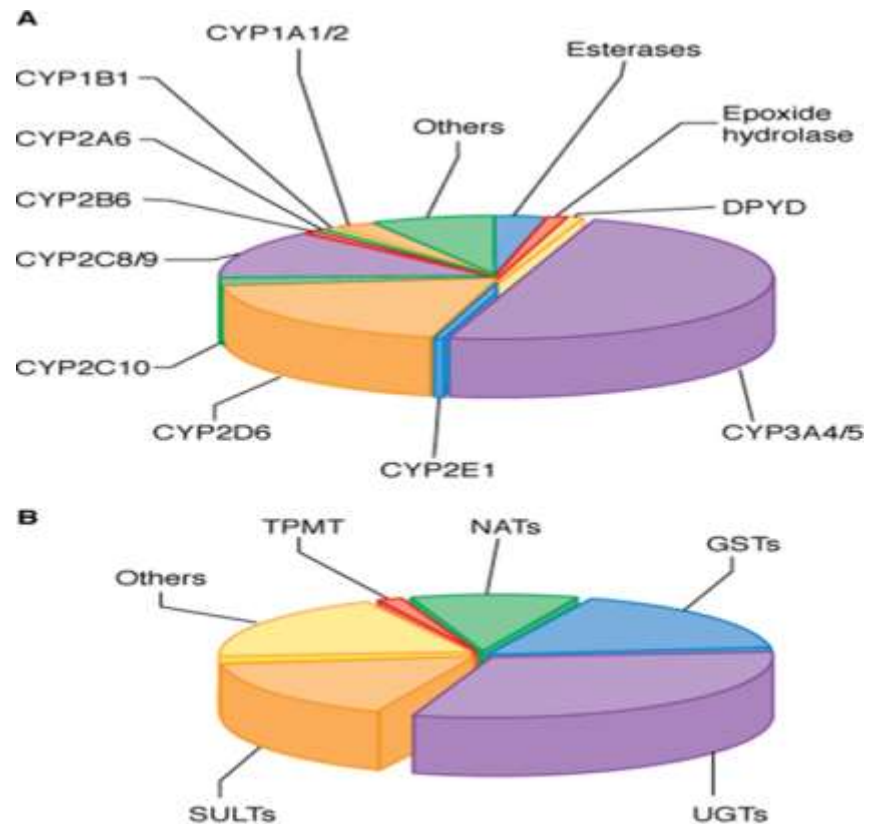
- Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat [NADPH]) i molekularni kisik
- Flavoprotein - NADPH-citokrom P450 reduktaza
- Hemoprotein - citokrom P450 -oksidaza



Slika 4-3. Ciklus citokroma P450 u oksidaciji lijeka. RH – izvorni lijek; ROH – oksidirani metabolit; e<sup>-</sup> – elektron.

# BIOTRANSFORMACIJA

- Identificiran je niz izoformi P450
- CYP3A4 odgovoran za metabolizam preko 50% svih lijekova
- Indukcija i inhibicija CYP



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*; [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

# INDUKCIJA CYP

CYP	Supstrati	Induktori
1A2	acetaminofen (paracetamol), antipirin, kofein, klomipramin, fenacetin, takrin, tamoksifen, teofilin, varfarin	pušenje, hrana pečena na roštilju s ugljenom, povrće iz porodice krstašica, omeprazol
2A6	kumarin, duhanski nitrozamini, nikotin (u kotinin i 2'-hidroksinikotin)	rifampin, fenobarbital
2B6	artemizinin, bupropion, ciklofosfamid, efavirenz, ifosfamid, ketamin, S-mefobarbital, S-mefenitoin (N-demetilacija u nirvanol), metadon, nevirapin, propofol, selegilin, sertralin, tiklopidin	fenobarbital, ciklofosfamid
2C8	taksol, all-trans-retinoična kiselina	rifampin, barbiturati
2C9	celekoksib, flurbiprofen, heksobarbital, ibuprofen, losartan, fenitoin, tolbutamid, trimetadion, sulfafenazol, S-varfarin, tikrinafen	barbiturati, rifampin
2C18	tolbutamid, fenitoin	fenobarbital
2C19	diazepam, S-mefenitoin, naproksen, nirvanol, omeprazol, propranolol	barbiturati, rifampin
2D6	bufuralol, bupranolol, klomipramin, klozapin, kodein, debrisočin, dekstrometorfan, enkainid, flekainid, fluoksetin, gvanoksan, haloperidol, hidrokodeon, 4-metoksiamfetamin, metoprolol, meksiletin, oksikodon, paroksetin, fenformin, propafenon, propoksifen, risperidon, selegilin (deprenil), spartein, tioridazin, timolol, triciklički antidepresivi	nepoznat
2E1	acetaminofen (paracetamol), klorzoksazon, enfluran, halotan, etanol (sporedni put)	etanol, izoniazid
3A4 <sup>1</sup>	acetaminofen (paracetamol), alfentanil, amiodaron, astemizol, cisaprid, kokain, kortizol, ciklosporin, dapson, diazepam, dihidroergotamin, dihidropiridini, diltiazem, eritromicin, etinil estradiol, gestoden, indinavir, lidokain, lovastatin, makrolidi, metadon, mikonazol, midazolam, mifepriston, nifedipin, paklitaksel, progesteron, kinidin, rapamicin, ritonavir, sakvinavir, spiroinolakton, sulfametoksazol, sufentanil, takrolimus, tamoksifen, terfenadin, testosteron, tetrahidrokanabinol, triazolam, troleandomicin, verapamil	barbiturati, karbamazepin, glukokortikoidi, pioglitazon, fenitoin, rifampin, gospina trava (St. John's wort)

# INHIBICIJA CYP

CYP	Supstrati	Inhibitori
1A2	acetaminofen (paracetamol), antipirin, kofein, klomipramin, fenacetin, takrin, tamoksifen, teofilin, varfarin	galangin, furafilin, fluvo-ksamin
2A6	kumarin, duhanski nitrozamini, nikotin (u kotinin i 2'-hidroksinikotin)	tranilcipromin, mentofuran, metoksalen
2B6	artemizinin, bupropion, ciklofosamid, efavirenz, ifosamid, ketamin, S-mefobarbital, S-mefenitoin (N-demetilacija u nirvanol), metadon, nevirapin, propofol, selegilin, sertralin, tiklopidin	tiklopidin, klopidogrel
2C8	taksol, all-trans-retinoična kiselina	trimetoprim
2C9	celekoksib, flurbiprofen, heksobarbital, ibuprofen, losartan, fenitoin, tolbutamid, trimetadion, sulfafenazol, S-varfarin, tikrinafen	tienilična kiselina, sulfafenazol
2C18	tolbutamid, fenitoin	
2C19	diazepam, S-mefenitoin, naproksen, nirvanol, omeprazol, propranolol	N3-benzilnirvanol, N3-benzilfenobarbital, flukonazol
2D6	bufuralol, bupranolol, klomipramin, klozapin, kodein, debrisočin, dekstrometorfan, enkainid, flekainid, fluoksetin, gvanoksan, haloperidol, hidroksidon, 4-metoksiamfetamin, metoprolol, meksiletin, oksikodon, paroksetin, fenformin, propafenon, propoksifen, risperidon, selegilin (deprenil), spartein, tioridazin, timolol, triciklički antidepresivi	kinidin, paroksetin
2E1	acetaminofen (paracetamol), klorzoksazon, enfluran, halotan, etanol (sporedni put)	4-metilpirazol, disulfiram
3A4 <sup>1</sup>	acetaminofen (paracetamol), alfentanil, amiodaron, astemizol, cisaprid, kokain, kortizol, ciklosporin, dapson, diazepam, dihidroergotamin, dihidropiridini, diltiazem, eritromicin, etinil estradiol, gestoden, indinavir, lidokain, lovastatin, makrolidi, metadon, mikonazol, midazolam, mifepriston, nifedipin, paklitaksel, progesteron, kinidin, rapamicin, ritonavir, sakvinavir, spiroinolakton, sulfametoksazol, sufentanil, takrolimus, tamoksifen, terfenadin, testosteron, tetrahidrokanabinol, triazolam, troleandomicin, verapamil	azamulin, diltiazem, eritromicin, klaritromicin, flukonazol, sok od grejpa (furanokumarini), itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, troleandomicin

# II faza biotransformacije

## 2. FAZA

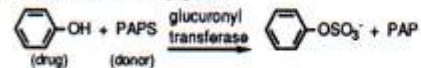
- **Konjugacija s glukuronskom kiselinom**
- **Sumpornom kiselinom**
- **Aminokiselinama**
- **Glutationon**
- **Inhibicija lijeka**
- **Transferaze**

*Phase II (Synthetic) Reactions  
Catalyzed by specific enzymes rather than P<sub>450</sub>*

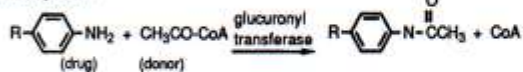
1. Glucuronide conjugation



2. Etheral sulfate conjugation



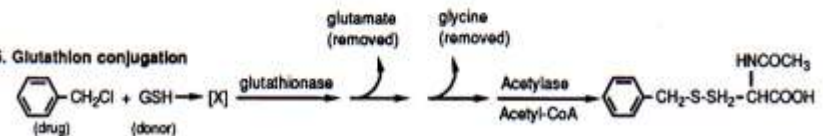
3. Acetylation



4. Transulfuration (occurs in mitochondria)



5. Glutathion conjugation

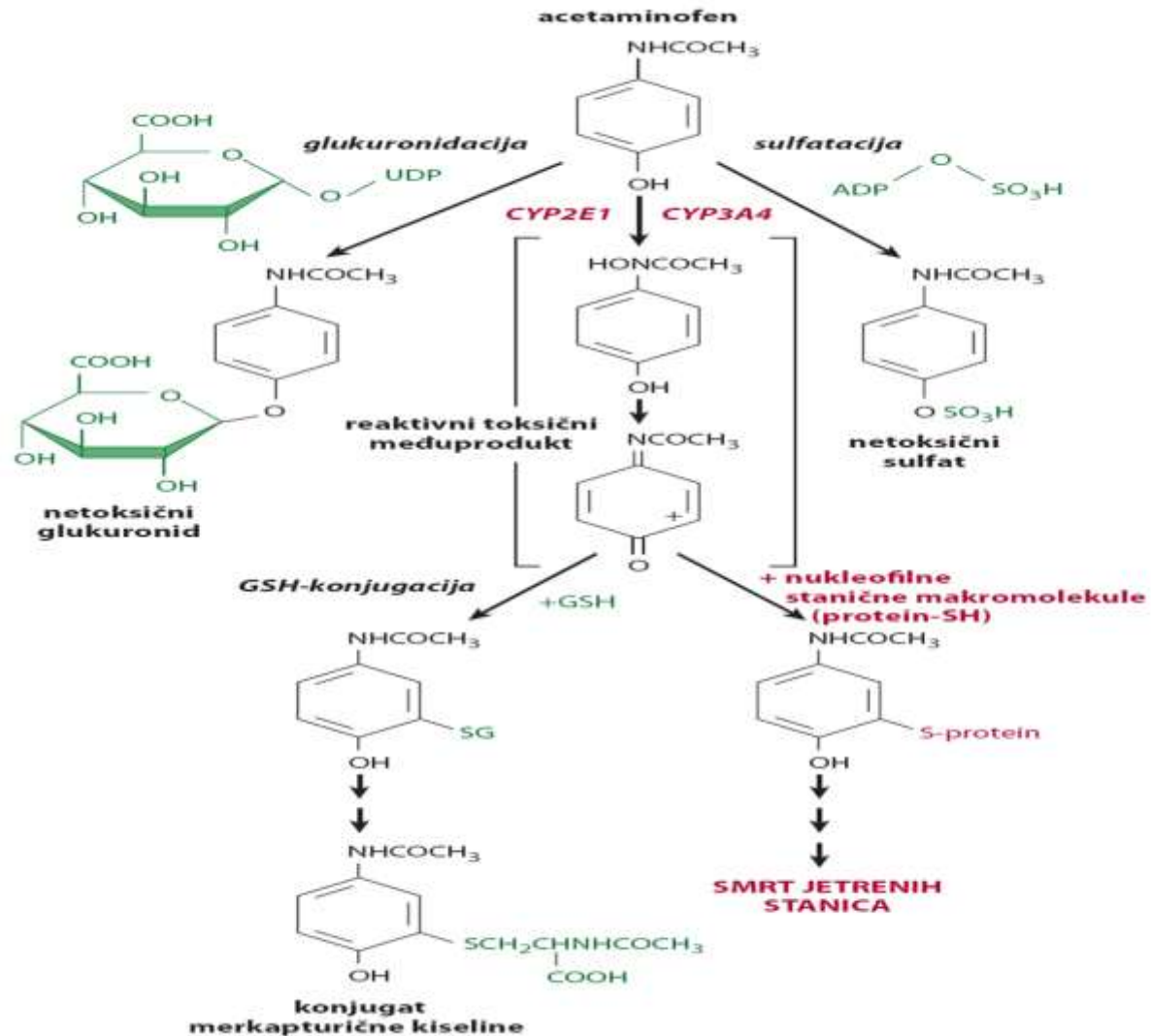


Abbreviations of donors:

UDPGA = uridine diphosphoglucuronic acid  
PAPS = 3-phosphoadenosine 5' phosphosulfate  
GSH = glutathione (g-glutamyl-cysteinyl-glycine)



# BIOTRANSFORMACIJA LIJEKOVA U TOKSIČNE METABOLITE



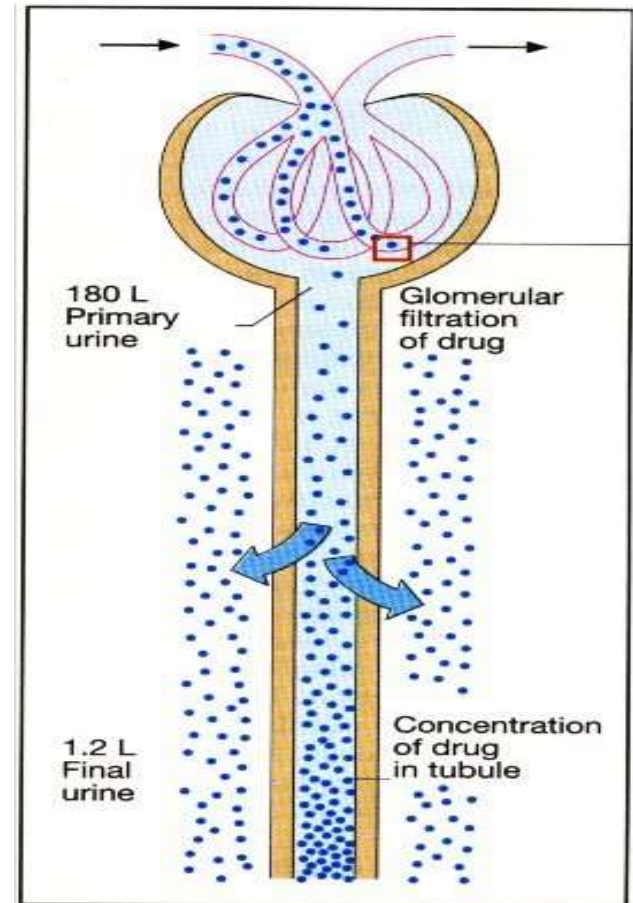
# VARIJACIJE U METABOLIZMU LIJEKOVA

- **Individualne razlike**
- **Genetički čimbenici**
  - Brzi i spori acetilatori – polimorfizmi gena
- **Prehrana i čimbenici okoliša**
- **Dob i spol**
- **Interakcije između lijekova**
- **Interakcije između lijekova i endogenih tvari**
- **Bolesti koje utječu na metabolizam lijeka**

# ELIMINACIJA LIJEKOVA

## 1. ELIMINACIJA BUBREGOM

- Glomerularna filtracija – za supstance sa  $MM < 10.000$
- Tubularna sekrecija i reapsorpcija – za nabijene molekule (kiseline i baze) - najmoćniji
- Pasivna difuzija
- Bubrežni klirens – volumen plazme koji se očisti od lijeka bubregom u jedinici vremena
- $Cl = C_u \times V / C_p$



# ELIMINACIJA LIJEKOVA

## 2. ELIMINACIJA FECESOM

- Bilijarno izlučivanje – za molekule s MM : 300
- Enterohepatično kruženje

## 3. ELIMINACIJA PLUĆIMA

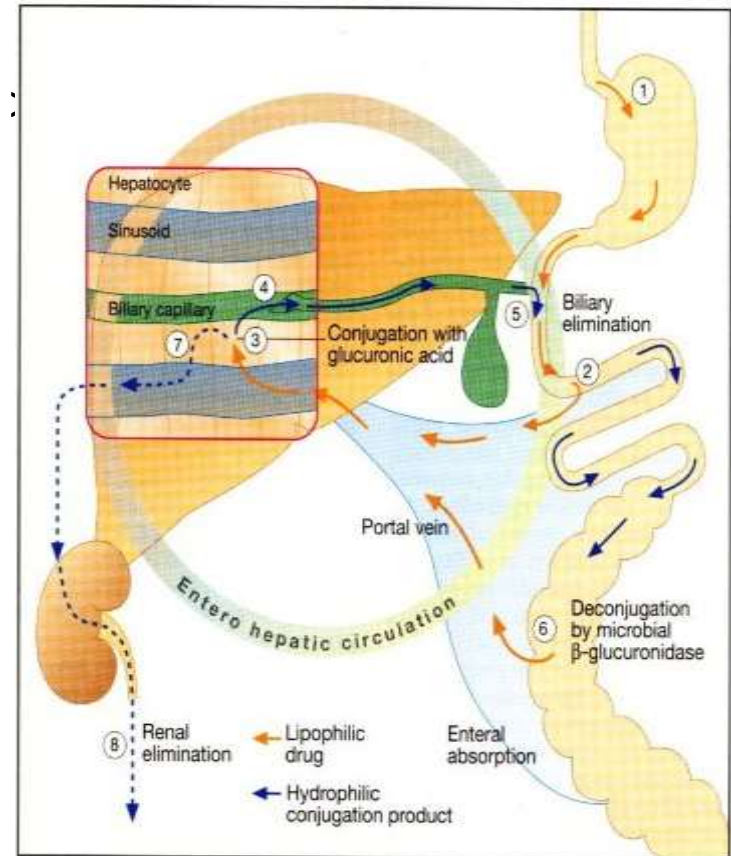
- Inhalacijski anestetici, inhalacijske tvari

## 4. ELIMINACIJA MAJČINIM MLIJEKOM

- Liposolubilne tvari – oprez pri dojenju

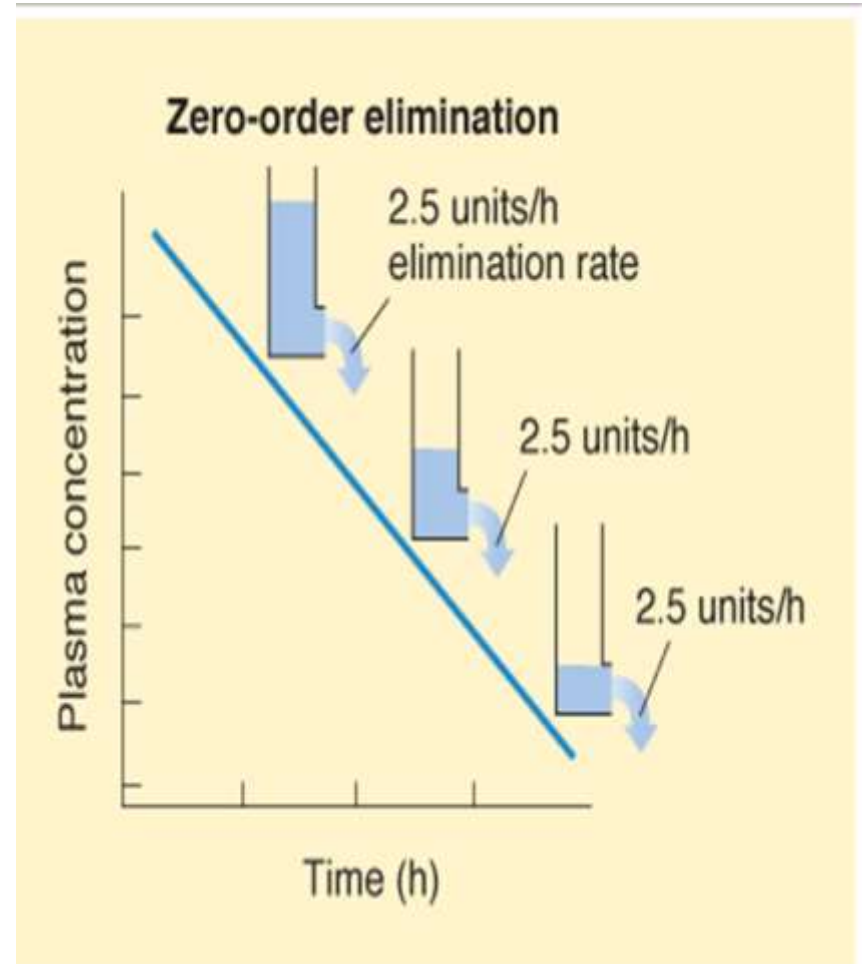
## 5. ELIMINACIJA ZNOJENJEM

- Teški metali, brom



# Kinetika eliminacije nultog reda

- Stalna brzinom izlučivanja
- Iznimno eliminacija lijekova - teofilin, etanol, fenitoin i acetilsalicilna kiselina
- Brzina eliminacije ne ovisi o početnoj koncentraciji
- Zasićenje enzima
- Alkohol – 0,1 g/kg/sat

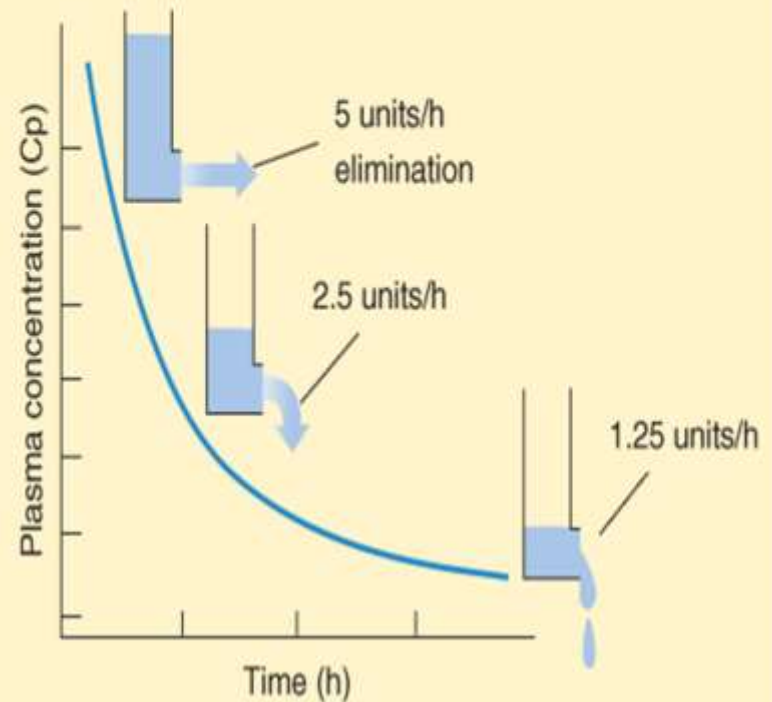


# Kinetika eliminacije prvog reda

- Brzina eliminacije ovisi o početnoj koncentraciji lijeka
- Većina lijekova se eliminira farmakokinetikom reakcijom I reda

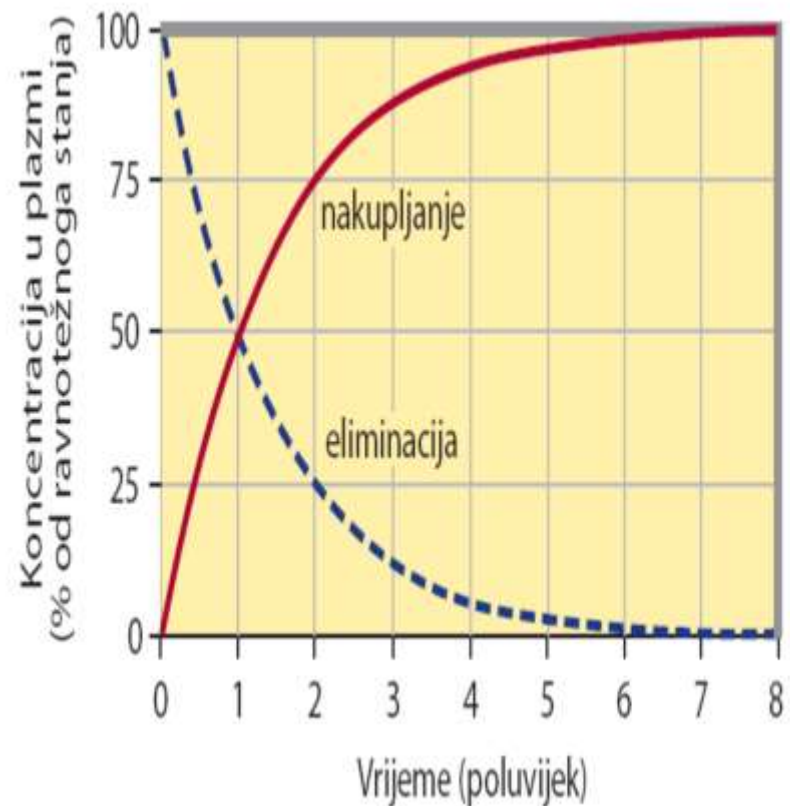
$$\text{Clearance CL} = \frac{\text{Rate of elimination}}{\text{Plasma concentration (Cp)}}$$

$$\text{Rate of elimination} = \text{CL} \times \text{Cp}$$



# POLUVIJEK ELIMINACIJE

- $T_{1/2}$  - vrijeme potrebno da se koncentracija lijeka spusti na polovicu
- Ovisi o volumenu raspodjele, klirensu



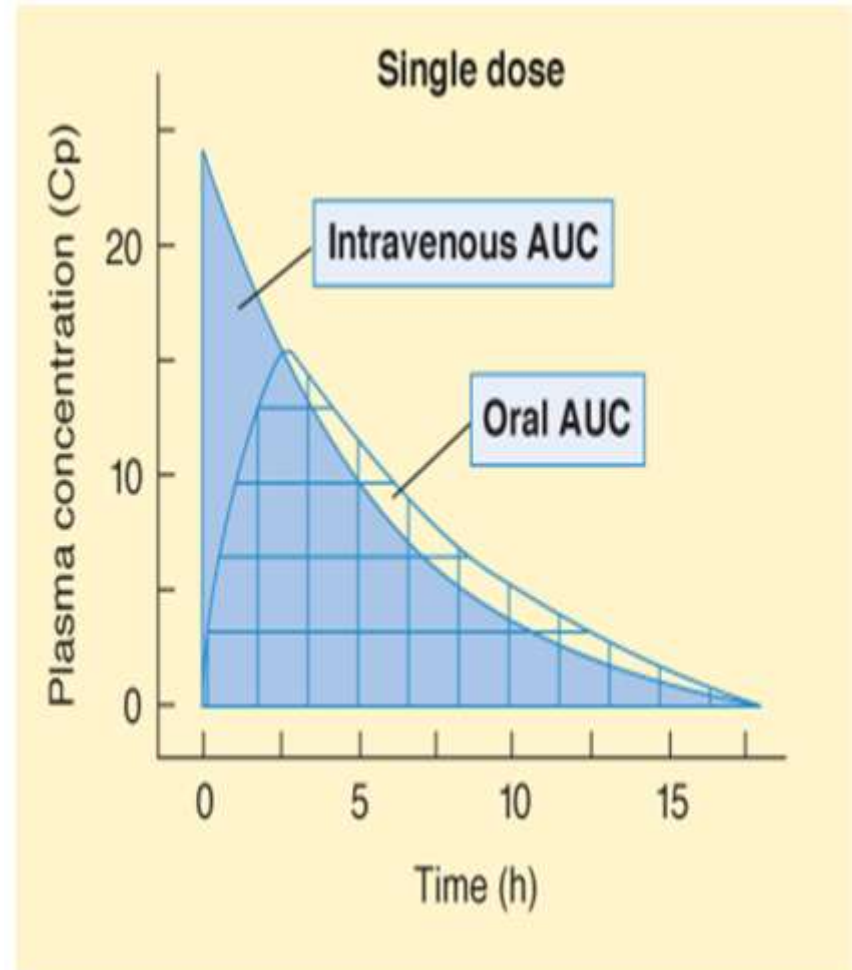
# KLIRENS

- Klirens lijeka je mjera koja stavlja u odnos brzinu eliminacije lijeka i koncentraciju lijeka
- Vrijeme koje je potrebno sa se određena količina krvi očisti od lijeka
- Bubrežni, jetreni, plućni ...



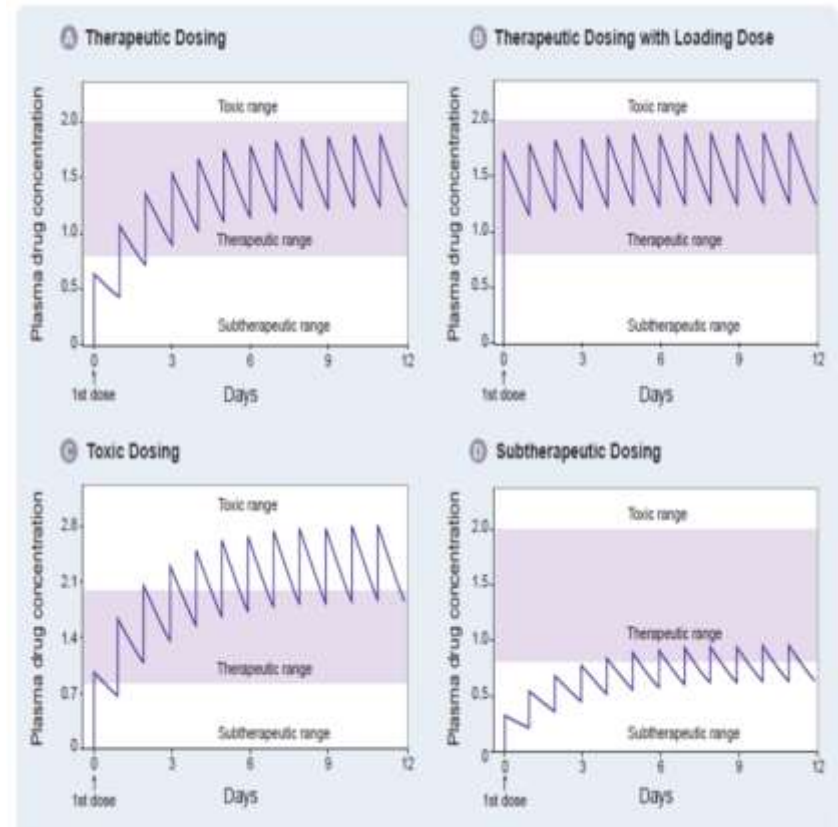
# Bioraspoloživost

- **Bioraspoloživost** - dio nepromijenjenog lijeka koji dopire u sistemsku cirkulaciju
- **Ovisi o**
  - Opsegu apsorpcije
  - Brzini apsorpcije
  - Eliminaciji prvog prolaza
- **Bioekvivalencija**



# VREMENSKI SLIJED UČINKA LIJEKA I DOZIRANJE

- Neposredni učinci
- Odgođeni učinci
- Kumulativni učinci
- Doza održavanja
- Udarna doza



# PROMJENE U ORGANIZMU KOJE UTJEČU NA FARMAKOKINETIKU

- PROMJENE:
  - Apsorpcije
  - Klirensa
  - Volumena raspodjele
  - Poluvijka eliminacije

