

A testidegen anyagok felszívódása, eloszlása és kiválasztása

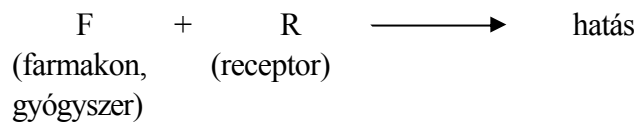
A testidegen anyagok (xenobiotikumok):

- gyógyszerek (farmakológia)
- (környezeti) mérgező anyagok (toxikológia)

Történetileg előbb volt a farmakokinetika (= a gyógyszerek felszívódása, eloszlása és kiválasztása a szervezetben), a farmakológia (gyógyszertan) rész tudománya.

Csak az a molekula hat, ami kötődik („Corpora non agunt nisi fixata”)

Receptorok: specifikus kötohelyek (szervek, szövetek, sejtek)



reverzibilis, egyensúlyi folyamat:



Felírható az egyensúlyi állandó:

$$K_d = [F][R]/[FR]$$

[F]: a gyógyszer koncentrációja a receptor közvetlen környezetében (**biofázis**)

[R]: a szabad receptorok „koncentrációját” nem ismerjük, csak számolhatjuk

Az egyensúlyi állandóval jellemezhetjük a molekula affinitását a receptorhoz:

$$pK_D = - \log K_D$$

Az egyensúlyi állandó felírható

$$K_D = \frac{[F_{szabad}][R_{szabad}]}{[FR_{kötött}]} = \frac{[F_{szabad}] * ([R_{összes}] - [F_{kötött}])}{[FR_{kötött}]}$$

alakban is.

Kihasználva, hogy $[FR_{kötött}] = [F_{kötött}]$ (sztöchiometrikusan egy molekula egy receptorral kapcsolódik)

$$[F_{kötött}] * K_D = [R_{összes}] * [F_{szabad}] - [F_{kötött}] * [F_{szabad}]$$

$$[F_{kötött}] * (K_D + [F_{szabad}]) = [R_{összes}] * [F_{szabad}]$$

Átrendezve a kötött molekulák mennyisége a szabad koncentráció függvényében (egyensúlyi görbe egyenlete):

$$[F_{kötött}] = \frac{[R_{összes}] * [F_{szabad}]}{K_D + [F_{szabad}]}$$

Illetve a receptorok telítésének mértékét/arányát kifejezve:

$$\frac{[F_{kötött}]}{[R_{összes}]} = \frac{[F_{szabad}]}{K_D + [F_{szabad}]}$$

Mindkét függvény hiperbolikus, telítési jellegű, analóg az enzimkinetikában bevezetett Michaelis-Menten összefüggéssel. A telítés jól értelmezhető, mert ha a receptorok száma véges és állandó, akkor a partner molekula elegendően nagy koncentrációjánál minden receptor foglalt lesz és további kötődés/hatás már nem várható.

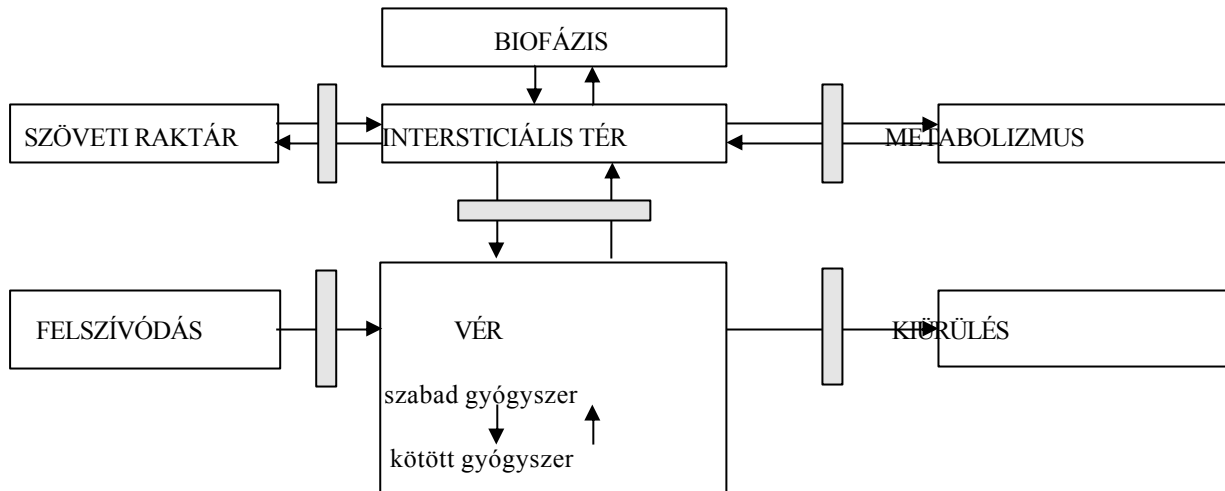
A receptorok és partnereik kötődésük és hatásuk szerint többféle típusba sorolhatók:

1. egy molekula - egy receptor, hatás van: agonista
2. több molekula - egy receptor, amelyiknek nincs hatása: antagonista (csökkenti az agonista hatását)
3. egy molekula - több receptor, amelyiknél hatás nincs: csendes receptor (megköti a molekulák egy részét – a koncentráció csökken – a hatás csökken).

Nem receptorális gyógyszerhatások: Lipidoldékony vegyületek: anesztetikumok:

etanol	érzéstelenítő gázok és gőzök: N ₂ O
fenazon	etiléter
fenobarbitál	etilbromid
	kloroform

A hatás mindig a **biofázis** koncentrációjától függ, a beadagolás viszont máshova történik. A kettő között van az élő szervezet. Ennek farmakokinetikai szempontból blokk-séma-szerűen leegyszerűsített vázlata:



- biológiai barrierek:
 - gyomor-bél traktus (nyálkahártya)
 - tüdő
 - hajszálerek fala
 - vér-agy gát
 - méhlepény
 - vese

Belépési pontok = FELSZÍVÓDÁS

1. Emésztocsatorna (nyálkahártya borítja)

- szájüreg: csak passzív diffúzió (Nitramin, Nitropenton)
- gyomor: csak passzív diffúzió (etanol)
 - savas pH: gyenge savakat segíti (disszociációjukat visszaszorítja)
 - gyenge bázisokat visszafogja
- vékonybél: ez a fő felszívódási hely (tápanyagok)
 - diffúzió
 - aktív transzport
 - pinocitózis
- vastagbél: víz és Na^+ (aktív transzport)
 - spontán diffúzió
- végbél: csak diffúzió

Vérkeringés: A bélcsatorna felületéről a vena portae (kapuér) gyűjti össze a vért, amelyet a májba szállít – azaz mielőtt a szervezet egészébe kerülne, át kell haladnia a máj szűrőjén. Ez alól csak a végbél kivétel, ahonnan a májat kikerülve szívódik fel.

2. Tüdo nagyon jó vérellátás (69:1) vércörök

por, füst: lerakódik, és ami oldódik, csak az hat (nikotin, atropin, ópium, THC)

folyadék: aerosol: igen gyorsan felszívódik (Salbutamol)

Ha víz kerül a tüdobe az rögtön felszívódik, majd a vérbe kerülve felborítja az ozmótikus egyensúlyt, ez hemolízist okoz. A vér felhígul, az ozmózisnyomás szétpukkasztja a vörös vérszettek.

gázok, gozök: az egyensúly nagyon gyorsan beáll (altatás, érzéstelenítés)

3. Borön át: Zsíros, olajos anyagok, liposzómák.

Szándékos bevitel = a gyógyszerek alkalmazási módjai:

I. Helyi

II. Általános

1. orális (száj, gyomor, bél)

2. rektális

3. parenterális

-inhalálás

-perkután

-intrakután

-szubkután

-intranerális

-intramuszkuláris

-intraperitonális

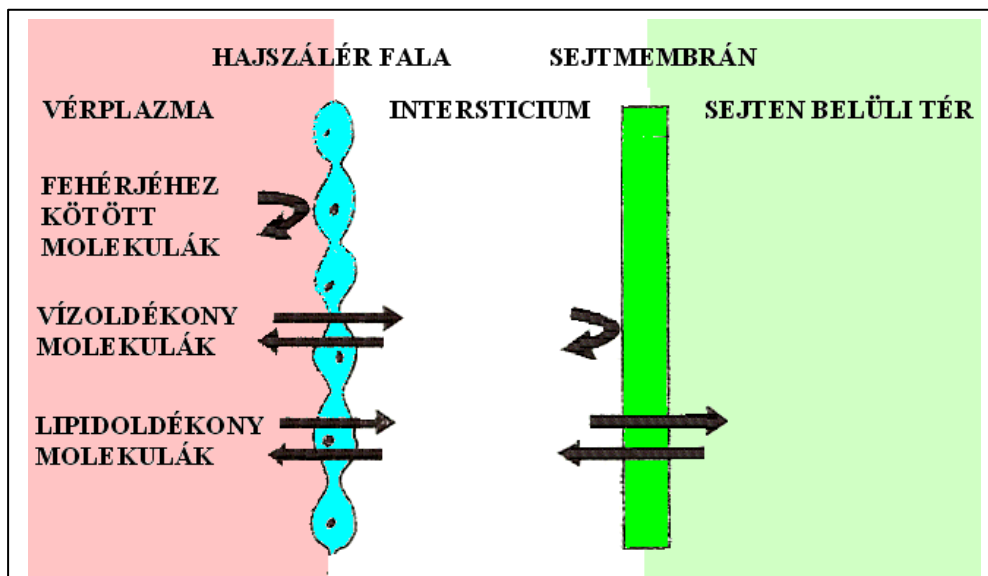
-intrapleurális

-intraciszternális

-intravazális

További (belső) biológiai barrierék:

3. Hajszalerek fala: félígátereszto hártya, csak a fehérjéket és a vérszettek tartja vissza.



4. Vér-agy gát: az erek falán van egy sejtréteg (glia), amely lezárja az ionos spontán diffúziót, és speciális aktív transzportjai vannak.

5. Méhlepény: sokcsatornás, aktív tápanyagtranszport immunglobulinok és vörsejtek is transzportálódnak.

6. Vese: kiválasztó és anyagcserezerv (enzim aktivitások)

- filtráció (ultraszurés, ~180 l/nap)
- exkréción (kiválasztás aktív transzporttal)
- reszorpción (visszaléptetés)

KÖTÖDÉS PLAZMAFEHÉRJÉKHEZ

Frakciók: albumin; α_1 , α_2 globulinok

Kötődés: reverzibilis, egyensúlyi folyamat
csak a szabad molekula számít !

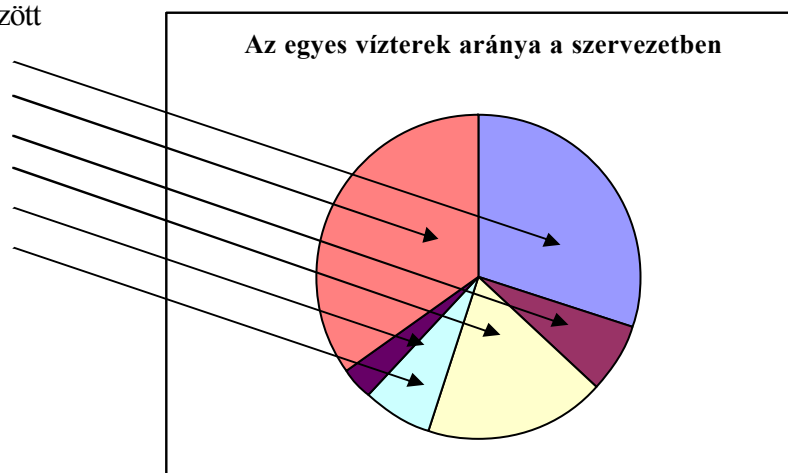
Következmények:

- eloszlás módosul
- kompetíción (leszorítás)
- lassul a diffúzió (kisebb Δc)
- elnyújtott hatás
- akkumulációs veszély

ELOSZLÁS A SZERVEZETBEN

Avagy megoszlás a vízterek között

- szárazanyag: 30 %
- sejteken belüli: 35 %
- hozzáférhetetlen víz 7 %
- interstícium: 18 %
- transzcelluláris: 3 %
- vér 7 %



KIÜRÜLÉS

- vesén át
- epével
- egyéb váladékok
- tüdőn át

METABOLIZMUS

- szöveti enzimek
- máj: közvetlenül a felszívódás után; kémiai átalakító és szuro, rengeteg enzimaktivitása van
 - szénhidrát anyagcsere (glikogén)
 - zsírsanyagcsere (kiválasztás: epe)
 - fehérjeanyagcsere
 - méregtelenítés
 - konjugáció (glükuronsavval, glicinnel)
 - oxidáció (pl. etanol)
 - redukció

SZÖVETI RAKTÁR:

Zsír szövetben apoláros anyagok (pl. DDT)

Máj és izom (glikogén)

Csontszövet (kalcium)

