

ΔΙΑΚΙΝΗΣΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ – ΚΑΤΑΝΟΜΗ – ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ - ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

Τζούλια Αττά – Πολίτου
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εργ. Αναλυτικής Χημείας
Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Αθηνών

1

ΔΙΑΚΙΝΗΣΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ (DISPOSITION)

Περιλαμβάνει τις φάσεις :

- ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ (Absorption)
- ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ (Distribution)
- ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ (Elimination)

Η απομάκρυνση των τοξικών ουσιών επιτελείται με :

- α) ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ (Biotransformation)
- β) ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ (Excretion)
- γ) χολική απέκκριση (biliary excretion)
- δ) δευτερεύουσες οδούς
(γάλα, σίελος, ιδρώτας, κόπρανα, κ.λ.π)

2

ΡΥΘΜΟΣ ΚΑΙ ΤΑΞΗ ΤΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΣΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΣΩΜΑ ΣΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΝ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1. ΡΥΘΜΟΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

A \longrightarrow B (η χημική ένωση A μετατρέπεται στη B με μη αντιστρεπτή διαδικασία)

- α) Ρυθμός αντίδρασης = $-dA / dt$
Μείωση ποσότητας ή συγκέντρωσης του A με το χρόνο
- β) Ρυθμός αντίδρασης = dB / dt
Αύξηση ποσότητας ή συγκέντρωσης του B με το χρόνο

2. ΤΑΞΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

X : Ποσότητα [A] : Συγκέντρωση του A, [B] : Συγκέντρωση του B
 $dX_A / dt = -k \cdot (X_A)^n$ $d[A] / dt = -k \cdot [A]^n$
 $dX_B / dt = k \cdot (X_A)^n$ $d[B] / dt = k \cdot [A]^n$

2 α) $v = 1$ ΠΡΩΤΟΤΑΞΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Ο ρυθμός μείωσης της ποσότητας ή της συγκέντρωσης του φαρμάκου κάθε χρονική στιγμή είναι ΑΝΑΛΟΓΟΣ της ποσότητας ή της συγκέντρωσης που απομένει στο σώμα για συμμετοχή στη συγκεκριμένη διαδικασία

K : πρωτοταξική σταθερά του ρυθμού της διαδικασίας

2 β) $v = 0$ ΜΗΔΕΝΟΤΑΞΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Ο ρυθμός της διαδικασίας παραμένει ΣΤΑΘΕΡΟΣ και ανεξάρτητος της ποσότητας ή της συγκέντρωσης του φαρμάκου που απομένει στο σώμα για συμμετοχή στη συγκεκριμένη διαδικασία

3

ΔΙΑΠΕΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΑΠΟ ΤΙΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ

ΔΟΜΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

- Πάχος 70 nm
- Διπλοστιβάδα λιποειδών επικαλυμμένη στην κάθε επιφάνειά της με στρώμα πρωτεΐνης
- Σύσταση σε πρωτεΐνες και λιπίδια :
ποικίλει ανάλογα με το κύτταρο στο οποίο ανήκει η μεμβράνη
- Εκλεκτική διαπερατότητα

4

**ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ
ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΠΕΡΑΣΗ
ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ**

- **Μέγεθος**
- **Λιποδιαλυτότητα**
- **Ομοιότητα με ενδογενή μόρια**
- **Πολικότητα**
- **Φορτίο**

5

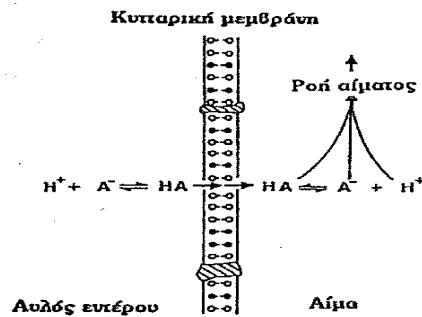
**ΤΡΟΠΟΙ ΔΙΕΛΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ
ΜΕΣΩ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ**

1. **Παθητική διάχυση ή Παθητική μεταφορά**
2. **Μεταφορά με τη μεσολάβηση φορέα**
 - α) **Ενεργός Μεταφορά**
 - β) **Διευκολυνόμενη Διάχυση**

6

ΔΙΑΠΕΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΑΠΟ ΤΙΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ

Α. ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΥΣΗ



Ειγ. Α.7.: Ο ρόλος της ροής του αίματος και του ιονισμού στην απορρόφηση των τοξικών ουσιών. Η ροή του αίματος και ο ιονισμός δημιουργούν μια διαφορά στη συγκέντρωση της ουσίας εκατέρωθεν της μεμβράνης ⁽¹⁷⁾.

(Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ. 8)

7

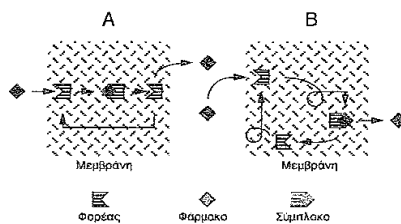
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ

1. Χωρίς κατανάλωση ενέργειας
2. Κινητήρια δύναμη : Διαφορά συγκέντρωσης
Προοδευτική διαφορά συγκέντρωσης της ουσίας δια μέσου της μεμβράνης
3. Εξαρτάται από τη λιποφιλικότητα της
ΜΗ ΙΟΝΙΣΜΕΝΗΣ ΜΟΡΦΗΣ
4. Μεταφορά του φαρμάκου:
ΑΠΟ την περιοχή υψηλότερης συγκέντρωσης της μη ιονισμένης μορφής
ΠΡΟΣ την περιοχή χαμηλότερης συγκέντρωσης της μη ιονισμένης μορφής
μέχρι να εξισωθούν οι συγκεντρώσεις της μη ιονισμένης μορφής στους δύο χώρους
Χώρος υψηλής συγκέντρωσης → Χώρος χαμηλής συγκέντρωσης
5. Κινητική : πρωτοταξική

8

B. ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΜΕ ΤΗ ΜΕΣΟΛΑΒΗΣΗ ΦΟΡΕΑ

- Φορέας : πρωτεϊνικής κυρίως υφής πάνω στην κυτταρική μεμβράνη



Σχήμα 2.10: Διαγραμματική αναπαράσταση της μεταφοράς με τη μεσολάβηση φορέα. (Α), περίπτωση μετακίνησης του συμπλόκου στην άλλη πλευρά της μεμβράνης, και (Β), περίπτωση αναδιάταξης του συμπλόκου και του φορέα.

(Εικόνα : από βιβλιογραφία υπ. αριθμ. 11)

9

B. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΜΕ ΤΗ ΜΕΣΟΛΑΒΗΣΗ ΦΟΡΕΑ

1. Με κατανάλωση ενέργειας : Προσφορά ενέργειας από μετατροπή του ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη) προς ADP (διφωσφορική αδενοσίνη) με τη μεσολάβηση της ATPάσης (αδενοσινοτριφωσφατάσης)
2. Βαθμός ειδίκευσης προς την ουσία
3. Σε μη υψηλή ειδίκευση : ανταγωνισμός δύο ουσιών
4. Μεταφορά :
 - ΑΠΟ χώρο υψηλής συγκέντρωσης
 - ΠΡΟΣ χώρο χαμηλής συγκέντρωσης, είτε και αντίστροφα
5. Το σύστημα παρουσιάζει το **φαινόμενο του κορεσμού** :
 - αριθμός υπό μεταφορά μορίων < αριθμός θέσεων φορέα πρωτοταξική κινητική
 - αριθμός υπό μεταφορά μορίων > αριθμός θέσεων φορέα κινητική κορεσμού (μηδενοταξική κινητική)

10

B. ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΜΕ ΤΗ ΜΕΣΟΛΑΒΗΣΗ ΦΟΡΕΑ

- **α) ΕΝΕΡΓΟΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑ**

ΑΠΟ χώρο χαμηλής συγκέντρωσης
ΠΡΟΣ χώρο υψηλής συγκέντρωσης ή και
αντίστροφα

- **β) ΔΙΕΥΚΟΛΥΝΟΜΕΝΗ ΔΙΑΧΥΣΗ**

ΑΠΟ χώρο υψηλής συγκέντρωσης
ΠΡΟΣ χώρο χαμηλής συγκέντρωσης.
Μοιάζει με την παθητική διάχυση αλλά
παρουσιάζει χαρακτηριστικά ειδίκευσης και
κορεσμού.

11

ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΥΣΗ ΚΑΙ ΙΟΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΕΞΙΣΩΣΕΙΣ Henderson – Hasselbalch ΓΙΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΒΑΣΕΙΣ

- Τα περισσότερα φάρμακα είναι ασθενή οξέα ή ασθενείς βάσεις
- Ανάλογα με το pH του περιβάλλοντος του ανθρώπινου οργανισμού που βρίσκονται και την τιμή pKa τους ο βαθμός ιονισμού τους ποικίλλει
- Ο λόγος της ιονισμένης προς τη μη ιονισμένη μορφή, ανάλογα με τα χημικά χαρακτηριστικά της ουσίας (οξύ HA ή βάση B), καθορίζεται από την εξίσωση Henderson – Hasselbalch :

- **ΟΞΕΑ** $pH = pKa + \log ([A^-] / [HA])$

Σε $pH = pKa$: $A^- / HA = 1$ 50% ως A^- και 50% ως HA
Σε $pH = pKa - 2$: $A^- / HA = 0,01$ δηλ.πρακτικά 100% ως HA
Σε $pH = pKa + 2$: $A^- / HA = 100$ δηλ.πρακτικά 100% ως A^-

- **ΒΑΣΕΙΣ** $pH = pKa + \log ([B] / [BH^+])$

Σε $pH = pKa$: $B / BH^+ = 1$ 50% ως BH^+ και 50% ως B
Σε $pH = pKa - 2$: $B / BH^+ = 0,01$ δηλ.πρακτικά 100% ως BH^+
Σε $pH = pKa + 2$: $B / BH^+ = 100$ δηλ.πρακτικά 100% ως B

12

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Αποτελεί τη σπουδαιότερη οδό εισόδου τοξικών ουσιών στον οργανισμό

Τιμές pH γαστρεντερικού σωλήνα

- Στοματική κοιλότητα : 7
- Στόμαχος : 1,2 - 2
- Λεπτό έντερο : 6 - 7,2

Πλάσμα αίματος : pH = 7,4

ΘΕΣΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ (Αρχές παθητικής διάχυσης)

- ΑΣΘΕΝΩΣ ΟΞΙΝΕΣ ΟΥΣΙΕΣ : κυρίως από το στομάχο προς τη γενική κυκλοφορία
- ΑΣΘΕΝΩΣ ΒΑΣΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ : κυρίως από το έντερο (λάχνες εντέρου) προς τη γενική κυκλοφορία

13

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση από το στομάχο :

- κενότητα ή πληρότητα του στομάχου
- είδος τροφής
- λιποδιαλυτότητα ουσίας
- μέγεθος σωματιδίων ουσίας

14

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Χαρακτηριστικά αναπνευστικού βλεννογόνου :

- έχει επιφάνεια 100 τ.μ
- διαθέτει πλούσια αιμάτωση
- ο φραγμός μεταξύ κυψελίδων και αίματος είναι λεπτός
- φέρνει σε επαφή το δηλητήριο που βρίσκεται στον εισπνεόμενο αέρα αρχικά με το αίμα και στη συνέχεια με τον τόπο δράσης του
- αποτελεί οδό απορρόφησης για **αέρια** και **πτητικές ουσίες**

15

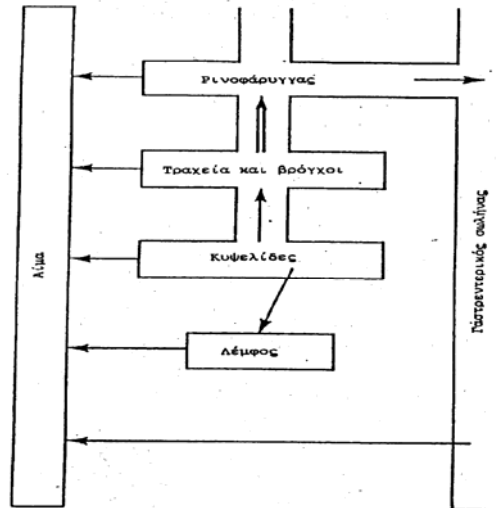
ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η ταχύτητα απορρόφησης εξαρτάται από τα:

- συγκέντρωση της ουσίας στον εισπνεόμενο αέρα
- μερική πίεση
- βάθος και το ρυθμό αναπνοής
- φύση της ουσίας (μορφή αερίου ή σωματιδίων διαφόρων διαμέτρων)
- **Η απορρόφηση επιτελείται κυρίως με παθητική διάχυση** από τις κυψελίδες προς το αίμα υποβοηθούμενη από τη διαφορά συγκέντρωσης της ουσίας ανάμεσα στον πνεύμονα και το αίμα

16

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ



Σχήμα 3.: Διάγραμμα της απορρόφησης και της μετακίνησης των τοξικών ουσιών από τους πνεύμονες.

17

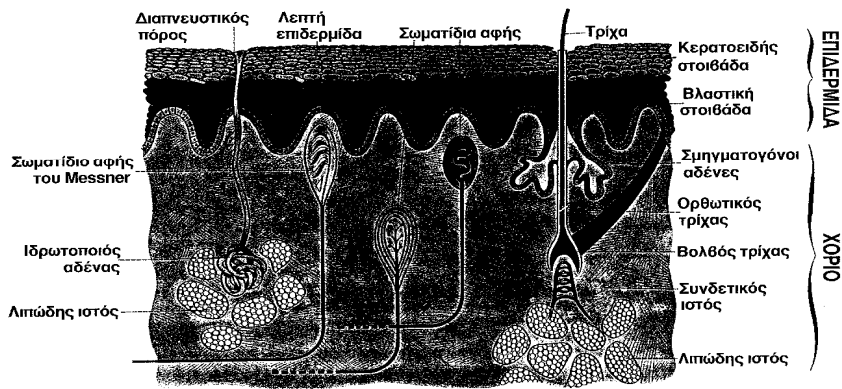
ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- Ανάλογα με τη διάμετρο τα σωματίδια χαρακτηρίζονται:
Εισπνεύσιμα (διάμετρος < 5μ),
Αναπνεύσιμα (διάμετρος > 5μ)
- Τύχη των σωματιδίων ανάλογα με τη διάμετρό τους :
 - Διάμετρος $\geq 5\mu$: εναπόθεση στο ρινοφάρυγγα, πταρμός ή κατάποση
 - Διάμετρος 2 - 5 μ : εναπόθεση σε τραχεία και βρόγχους, απομάκρυνση με κροσσωτό επιθήλιο ή κατάποση
 - Διάμετρος < 1 μ : εναπόθεση σε κυψελίδες, απορρόφηση από το αίμα ή καταστροφή από τα μακροφάγα των κυψελίδων

18

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΔΕΡΜΑ

ΤΟ ΔΕΡΜΑ



Εικόνα από Άτλαντα Ανατομίας Ανθρώπινου Σώματος

19

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΔΕΡΜΑ

- 1^η φάση απορρόφησης :
Διάχυση της τοξικής ουσίας μέσω της επιδερμίδας
- 2^η φάση απορρόφησης :
Διάχυση της τοξικής ουσίας μέσω του χορίου και παθητική μεταφορά της ουσίας προς την κυκλοφορία

Απορρόφηση και από : Ιδρωτοποιούς αδένες
Σμηγματογόνους αδένες
Θυλάκους τριχών

Παραδείγματα ουσιών που απορροφούνται από το δέρμα:
Υδράργυρος, σαλικυλικός μεθυλεστέρας, οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα, κ.λ.π

Η απορρόφηση διευκολύνεται από :

- ΛΥΣΗ ΣΥΝΕΧΕΙΑΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ
- Ενυδάτωση κερατίνης στιβάδας

20

ΚΑΤΑΝΟΜΗ

- Η κατανομή μιάς τοξικής ουσίας εξαρτάται από την:
 - α) παροχή του αίματος προς τους ιστούς
 - β) ικανότητα της ουσίας να διαπερνά τις κυτταρικές μεμβράνες
 - γ) χημική συγγένεια της ουσίας προς τους ιστούς
- Οι τοξικές ουσίες δεν κατανέμονται πάντα στο όργανο στόχο, π.χ.

ΤΟΞΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Χλωριωμένα εντομοκτόνα
μόλυβδος

ΚΑΤΑΝΟΜΗ

λίπος
σκελετός

ΟΡΓΑΝΟ ΣΤΟΧΟΣ

ήπαρ
Κ.Ν.Σ., νεφροί, αιμοποιητικό

21

ΚΑΤΑΝΟΜΗ

- Λειτουργεί συχνά ως προστατευτικός μηχανισμός γιατί η συγκέντρωση της τοξικής ουσίας στο όργανο – στόχο μειώνεται
- Η μη ιονισμένη μορφή (μόνο το ελεύθερο κλάσμα) διέρχεται από το αίμα στους ιστούς με παθητική διάχυση, εφ' όσον η λιποφιλικότητά της επιτρέπει τη διαπέραση μέσω των μεμβρανών
- Αποθηκευμένη ουσία : σε ισορροπία με την ελεύθερη
- Η συγκέντρωση της ελεύθερης μορφής (δηλαδή της μη πρωτεϊνικά συνδεδεμένης) μειώνεται, λόγω μεταβολισμού ή απέκκρισης, και αρχίζει η σταδιακή απελευθέρωση των αποθεμάτων της ουσίας από τα σημεία αποθήκευσής της.

22

ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Αποθηκευτικοί ιστοί :

- α) πρωτεΐνες πλάσματος
(αλβουμίνη, α₁ όξινη γλυκοπρωτεΐνη, τρανσφερίνες, σεουλοπλάσμίνη, κ.λ.π)

Σύνδεση φαρμάκων με τις πρωτεΐνες πλάσματος

ΟΞΙΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ : κυρίως με την αλβουμίνη
ΒΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ : κυρίως με την α₁ όξινη γλυκοπρωτεΐνη

- β) ήπαρ, νεφροί, λίπος, οστά, άλλοι ιστοί

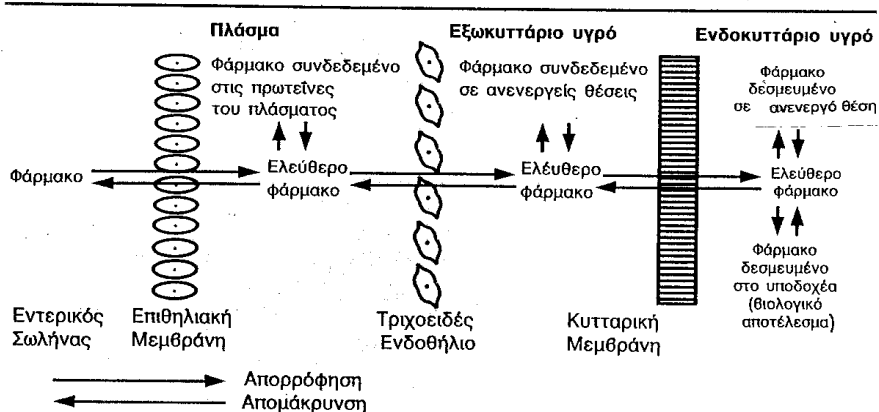
Φραγμοί :

1. αιματοεγκεφαλικός φραγμός (είσοδος στον εγκέφαλο)
2. φραγμός του πλακούντα (είσοδος στον οργανισμό του εμβρύου)

23

ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Απορρόφηση και Κατανομή Φαρμάκου



Διασκευασμένο από το Levine RR *Pharmacology: Drug Actions and Reactions*. 2nd edition Boston, Little Brown, 1978

24

ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ

- Αναφέρεται σε όλες τις χημικές μετατροπές που επιτελεί ο οργανισμός στη χορηγούμενη ουσία
- Το προϊόν της βιομετατροπής είναι ένα ή περισσότερα και ονομάζεται μεταβολίτης

Μεταβολίτης : α) κυρίως προϊόν ενζυματικής αντίδρασης

β) σπανιότερα προϊόν μη ενζυματικής αντίδρασης
π.χ. μη ενζυματική υδρόλυση φαρμάκων ή
βακτηριακή βιομετατροπή στο γαστρεντερικό σωλήνα

- Χημική δομή μεταβολίτη :
σχεδόν πάντα **πολικότερος από τη μητρική ουσία** →
περισσότερο υδατοδιαλυτός →
ευκολότερη απομάκρυνση από τα ούρα κατά τη νεφρική απέκκριση

Φαρμακολογική δράση μεταβολίτη

Ο μεταβολίτης μπορεί να έχει :

- α) την ίδια φαρμακολογική δράση με το μητρικό φάρμακο
- β) να είναι φαρμακολογικά αδρανής
- γ) να είναι τοξικός

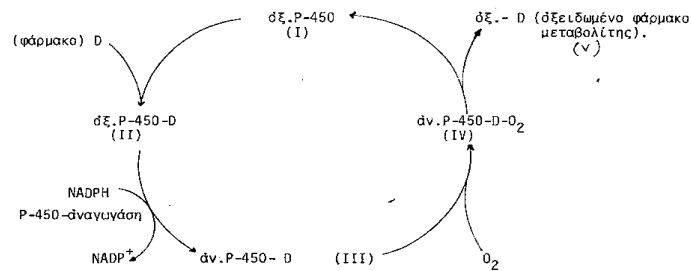
25

ΗΠΑΤΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΩΜΙΚΟ ΕΝΖΥΜΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- Υπεύθυνο για το μεγαλύτερο αριθμό βιομετατροπών
- Βρίσκεται στο άκοκκο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατικών παρεγχυματικών κυττάρων
- Απομόνωση :
Ομογενοποίηση ήπατος
Φυγοκέντρηση για 30 λεπτά σε 12000 g
Διαχωρισμός υπερκειμένου
Φυγοκέντρηση υπερκειμένου για 1 ώρα σε 105000 g
ΙΖΗΜΑ φυγοκέντρησης = ΜΙΚΡΟΣΩΜΙΚΟ ΚΛΑΣΜΑ
(θραύσματα ενδοπλασματικού δικτύου)
- Το κυριότερο συστατικό του μικροσωμικού κλάσματος είναι μία πρωτεΐνη ή ομάδα αιμοπρωτεϊνών γνωστή ως **ΚΥΤΟΧΡΩΜΑ P450**
(Όταν αντιδρά με CO εμφανίζεται κορυφή απορρόφησης στα 450 nm)

26

ΜΙΚΡΟΣΩΜΙΚΗ ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΣΤΟ ΗΠΑΡ



Σχήμα 5.1. Σχηματική αναπαράσταση των κύριων διεργασιών που περιλαμβάνει η μικροσωμική οξείδωση στο ήπαρ.

Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ. 15

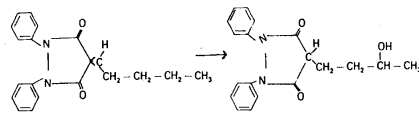
27

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΙΚΡΟΣΩΜΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Θεωρούνται γενικά ως οξειδώσεις ή και αναγωγές και διαίρούνται σε υποκατηγορίες. Χαρακτηριστικά παραδείγματα:

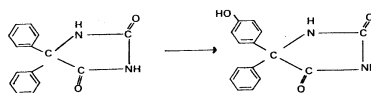
- **Οξείδωση πλευρικής αλύσου (αλειφατική οξείδωση)**

Οξείδωση φαινυλοβουταζόνης



- **Αρωματική υδροξυλίωση**

Βιομετατροπή φαινυτοΐνης σε p - υδροξυφαινυτοΐνη



28

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΙΚΡΟΣΩΜΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

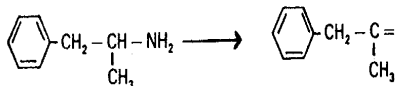
- **N –Απαλκλίωση**

Απομεθυλίωση ιμιπραμίνης



- **Οξειδωτική Απαμίνωση**

Βιομετατροπή αμφεταμίνης



- **Αζωαναγωγή**

Αναγωγή προντοσίλης σε σουλφαναμιδίιο

- **Νιτροαναγωγή**

Αναγωγή χλωραμφαινικόλης σε αρυλαμίνη

- **Υδρόλυση**

Υδρόλυση προκαϊνης σε π-αμινοβενζοϊκό οξύ και διαιθυλαμινοαιθανόλη

29

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΡΩΤΗΣ ΦΑΣΗΣ ΜΙΚΡΟΣΩΜΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

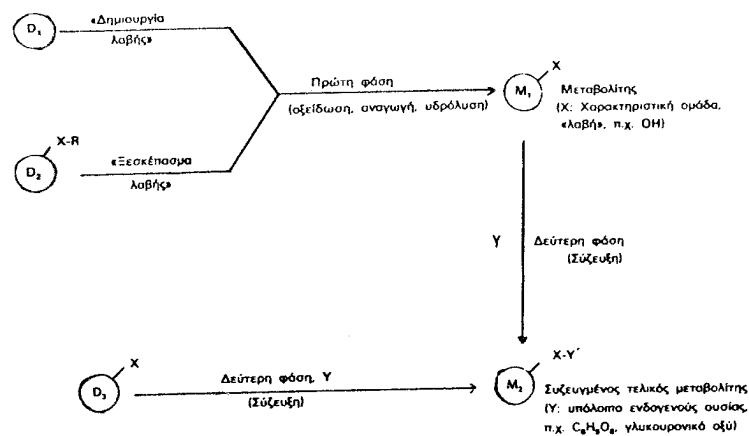
- Αντιδράσεις πρώτης φάσης χαρακτηρίζονται:

- **Οξειδώσεις** και **αναγωγές** που αποδίδονται στη δράση μικροσωμικών ενζύμων καθώς και
- **Οξειδώσεις** και **υδρολύσεις** που δεν καταλύονται από μικροσωμικά ένζυμα

- Κοινό χαρακτηριστικό αντιδράσεων πρώτης φάσης :

Δημιουργούν ή ξεσκεπάζουν μια χαρακτηριστική ομάδα στο μόριο του φαρμάκου ή της τοξικής ουσίας που ονομάζεται «**λαβή**»

30



Σχήμα 5.2. Διαγραμματική παράσταση των δυο φάσεων βιομετατροπής για τα φάρμακα D₁ και D₂. Το φάρμακο D₃ σε αντίθεση με τα D₁ και D₂ έχει στο μόριό του την «αναγκαία λαβή» και συζεύγνυται απευθείας.

Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ. 15

31

ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΡΩΤΗΣ ΦΑΣΗΣ

1. ΟΞΕΙΔΩΣΗ

Αρωματική υδροξυλίωση
Αλειφατική υδροξυλίωση
Απαμίνωση
N- οξείδωση
N-απαλκίωση
N-υδροξυλίωση
O-απαλκίωση
Σχηματισμός σουλφοξειδίου
S-απαλκίωση
Αποσουλφούρωση
Αφαλογόνωση
Αφυδρογόνωση

2. ΑΝΑΓΩΓΗ

Αναγωγή αζωμάδας (-N=N-)
Αναγωγή νιτρομάδας (-NO₂)
Αναγωγή καρβονυλίου

3. ΥΔΡΟΛΥΣΗ

Υδρόλυση εστέρα
Υδρόλυση αμιδίου

ΦΑΡΜΑΚΟ

φαιντοϊνη, αντιπυρίνη
φαινυλοβουταζόνη, πεντοβαρβιτάλη
αμφεταμίνη
φαιντερμίνη
ιμιπραμίνη, αμινοπυρίνη
τριμεθουλαμίνη
κωδεΐνη, φαινακετίνη
χλωροπρομαζίνη
6-μεθυλ-θειοπυρίνη
πεντοθάλη, παραθεΐο
dicorhane, DDS
αιθανόλη

prontosil
χλωραμφενικόλη
ένυδρη χλωράλη

προκαΐνη, σουξαμεθώνιο
προκαΐναμίδιο

32

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΦΑΣΗΣ ΜΙΚΡΟΣΩΜΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

- Αντιδράσεις σύζευξης:
Σύζευξη της λαβής του μεταβολίτη (που προέκυψε από τις αντιδράσεις πρώτης φάσης) με ενδογενή ουσία
- Το προϊόν σύζευξης που δημιουργείται είναι υδατοδιαλυτό ώστε να απομακρύνεται με τα ούρα
- Δυνατόν να επιτελείται μόνο αντίδραση πρώτης φάσης (αν ο μεταβολίτης που παράγεται διαθέτει επαρκή υδατοδιαλυτότητα για τη νεφρική απέκκρισή του)
- Δυνατόν να επιτελείται μόνο αντίδραση δεύτερης φάσης (απ' ευθείας στη μητρική ουσία, χωρίς τη μεσολάβηση αντίδρασης πρώτης φάσης)
- **Κυριότερη αντίδραση δεύτερης φάσης : γλυκουρονιδοποίηση**

33

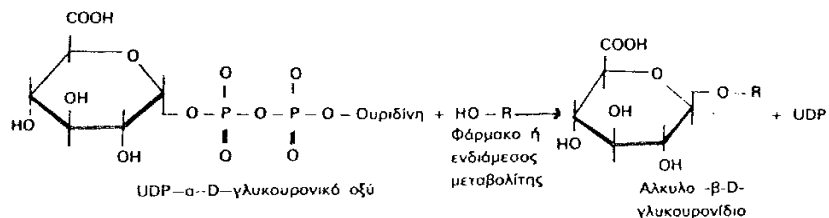
Γλυκουρονιδοποίηση - Τύποι γλυκουρονιδίων

O- γλυκουρονίδια αιθερικού τύπου

O- γλυκουρονίδια εστερικού τύπου

N- γλυκουρονίδια

S-γλυκουρονίδια



Σχήμα 5.3. Σχηματισμός αιθερικού τύπου β-γλυκουρονιδίων. UDP = Διφωσφορική ουριδίνη.

Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ. 15

34

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΦΑΣΗΣ ΜΙΚΡΟΣΩΜΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΟΙ ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΔΟΤΕΣ

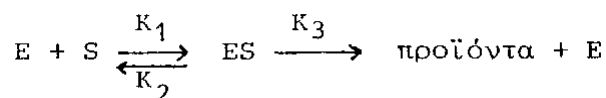
ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Οι κυριότερες αντιδράσεις δεύτερης φάσης. Ar : αρωματικός πυρήνας,
R : αλκύλιο ή ετεροκυκλικό μόριο

Αντίδραση σύζευξης	Ομάδες που συζεύγνυται	Ενδογενής δότης	Παραδείγματα φαρμάκων
Γλυκουρονιδοποίηση	-OH, -NH ₂ , -COOH, >NH, -SH	UDP-γλυκουρονικό οξύ	Παρακεταμόλη Μορφίνη
Μεθυλίωση	Ar-OH, -NH ₂ , >NH, -SH	S-αδενσυλομεθειονίνη	Νοραδρεναλίνη Διμερκαπρόλη-BAL
Ακετυλίωση	Ar-NH ₂ , RNH ₂ , -SO ₂ NH ₂	Ακετυλοσυνένζυμο Α	Σουλφαιμιδίνη
Ακυλίωση (σύζευξη με γλυκίνη ή γλουταμίνη)	ArCOOH	Πρωτεΐνη	Σαλικυλικά
Εστεροποίηση	Ar-OH, ArNH ₂ , R-OH	PAPS	Σαλικυλαμίδιο

35

ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ

- Οι βιομετατροπές των φαρμάκων στη μεγάλη πλειοψηφία τους καταλύονται από ένζυμα
- Οι βιομετατροπές απεικονίζονται με τη γενική αντίδραση των ενζυματικών αντιδράσεων :



Όπου:

E : ένζυμο

S : υπόστρωμα (φάρμακο)

ES : σύμπλοκο ενζύμου- υποστρώματος

Προϊόντα : μεταβολίτες

K₁ : σταθερά ρυθμού σχηματισμού του ES

K₂ : σταθερά διάστασης του ES προς τα E και S

K₃ : σταθερά ρυθμού σχηματισμού των προϊόντων

36

ΕΞΙΣΩΣΗ Michaelis – Menten Εφαρμογή της στην ενζυμική βιομετατροπή φαρμάκων και τοξικών ουσιών

$$U = \frac{V_{\max} \cdot C_s}{C_s + K_M} \quad (1) \quad K_M = \frac{K_2 + K_3}{K_1} \quad (2)$$

όπου:

U : ρυθμός βιομετατροπής ή ρυθμός σχηματισμού μεταβολιτών

V_{max} : μέγιστη ταχύτητα αντίδρασης σχηματισμού μεταβολιτών

C_s : συγκέντρωση υποστρώματος (φαρμάκου)

K_M: σταθερά Michaelis

37

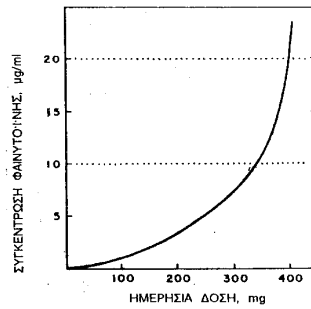
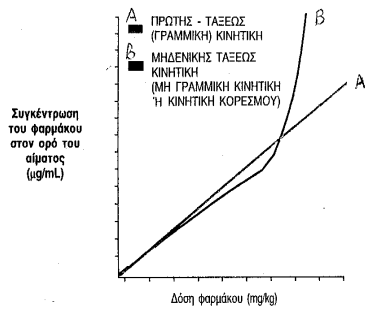
ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΕΞΙΣΩΣΗΣ Michaelis – Menten

Από την εξίσωση Michaelis – Menten (1) προκύπτει:

- Αν $K_M \gg C_s$
η ταχύτητα U θα δίνεται από τη σχέση : $U = V_{\max} \cdot C_s / K_M$
Η ταχύτητα της βιομετατροπής είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του φαρμάκου
Η βιομετατροπή ακολουθεί **πρωτοταξική κινητική**
- Αν $C_s \gg K_M$ η ταχύτητα U θα δίνεται από τη σχέση : $U = V_{\max}$
Η ταχύτητα της βιομετατροπής είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης του φαρμάκου
Η βιομετατροπή ακολουθεί **μηδενοταξική κινητική ή κινητική κορεσμού**

38

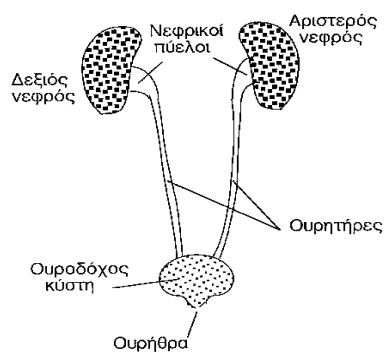
**ΣΧΕΣΗ ΔΟΣΗΣ – ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟ ΑΙΜΑ
ΣΕ ΠΡΩΤΟΤΑΞΙΚΗ ΚΑΙ ΜΗΔΕΝΟΤΑΞΙΚΗ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ**



Συσχέτιση της συγκέντρωσης της φαινοτύπης σε κατάσταση steady-state, σε συνάρτηση με την ημερήσια δόση. Br. J. Clin. Pharmacol. 1, 163, (1974).

39

**ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ
ΤΟ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**



Σχήμα 11.4: Το ουροποιητικό σύστημα. Τα ούρα, που σχηματίζονται στους νεφρούς, συγκεντρώνονται στη νεφρική πύελο, ρέουν μέσω του ουρητήρα στην ουροδόχο κύστη και αποβάλλονται δια της ουρήθρας.

Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ. 11

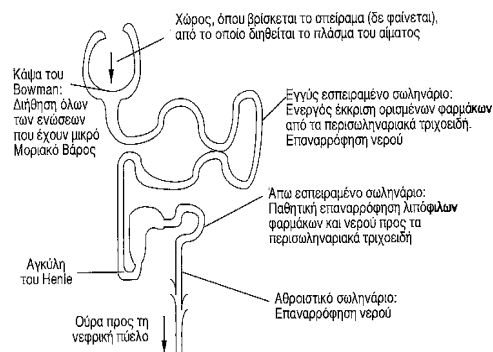
40

ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ

- Ο νεφρός αποτελείται από δύο περιοχές:
 - α) την φλοιώδη (επιφανειακή κοκκώδους υφής)
 - β) την μυελώδη (ευρισκόμενη στο βάθος)
- Βασική λειτουργική μονάδα του νεφρού είναι ο **ΝΕΦΡΩΝΑΣ**
- Σε κάθε νεφρό περιέχονται 1,2 -1,3 εκατομμύρια νεφρώνες
- Κάθε νεφρώνας διακρίνεται σε δύο τμήματα :
 - α) το νεφρικό σπείραμα με την κάψα (ή έλυτρο του Bowman)
 - β) το ουροφόρο σωληνάριο

41

ΔΟΜΗ ΝΕΦΡΩΝΑ

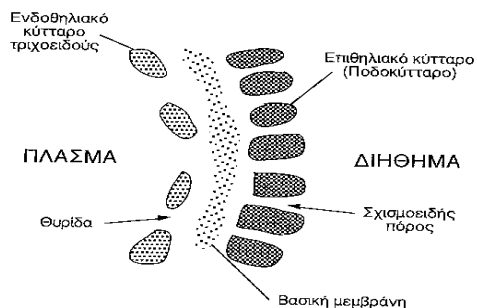


Σχήμα 11.5: Απλοποιημένο διάγραμμα, που περιέχει τα περισσότερα από τα λειτουργικά στοιχεία του νεφρώνα. Τα σχετικά μεγέθη των στοιχείων δεν είναι ακριβή.

Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ. 11

42

ΤΡΙΧΟΕΙΔΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ ΝΕΦΡΩΝΑ

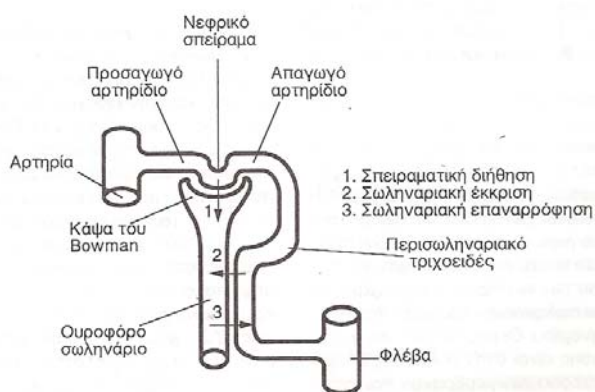


Σχήμα 11.6: Ανατομικά χαρακτηριστικά του τοιχώματος των τριχοειδών του σπειράματος.

Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ. 11

43

ΠΟΡΕΙΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ



Σχήμα 11.7: Απλοποιημένη παρουσίαση των περιοχών, όπου πραγματοποιούνται οι τρεις βασικές πορείες, που συνθέτουν τη νεφρική απέκκριση.

Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ. 11

44

ΠΟΡΕΙΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ

1. ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ

- Στο νεφρικό σπείραμα το 18% του συνολικού αίματος υφίσταται υπερδιήθηση
- Το σύνολο του όγκου του πλάσματος (3L) διηθείται 60 φορές την ημέρα
- Διηθούνται φάρμακα (μικρομόρια) που δεν είναι πρωτεϊνικά συνδεδεμένα

2. ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΔΙΑΧΥΣΗ

- Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο
- Ακολουθεί τους κανόνες της παθητικής διάχυσης (λιποφιλικότητα μη ιονισμένης μορφής)

45

ΠΟΡΕΙΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ

3. ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΗ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΕΚΚΡΙΣΗ

Ενεργός μεταφορά με τη μεσολάβηση φορέα στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο

Δύο συστήματα ενεργού έκκρισης χαμηλής εξειδίκευσης :

α) Σύστημα ενεργού μεταφοράς ανιόντων, εκκρίνονται :

1. ουσίες και φάρμακα με χαρακτηριστικά οξέων
2. συζευγμένοι μεταβολίτες φαρμάκων με γλυκουρονικό οξύ ή με μορφή θειικών εστέρων

β) Σύστημα ενεργού μεταφοράς κατιόντων, εκκρίνονται :

1. ουσίες και φάρμακα με χαρακτηριστικά βάσεων
2. άλατα τεταρτοταγούς αμμωνίου

46

ΠΟΡΕΙΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ

ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΕΠΑΝΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- Οι λιπόφιλες ουσίες δυνατόν να επαναρροφηθούν με παθητική διάχυση, ενώ οι ιονισμένες παγιδεύονται στα ουροφόρα σωληνάρια και απεκκρίνονται.
- Η σημασία του pH των ούρων στην επαναπορρόφηση τοξικών ουσιών:

Οξίνιση με NH_4Cl : pH = 4,5

Μέση τιμή pH ούρων : pH = 6,3

Αλκαλοποίηση με NaHCO_3 : pH = 8

47

ΠΟΡΕΙΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΕΠΑΝΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

A. ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΟΞΕΟΣ

- α) $\text{pKa} \leq 2$ («ισχυρά» οξέα)
100% ιονισμένα, ανεξάρτητα από το pH των ούρων (4,5 –8),
αδύνατη η επαναπορρόφηση
- β) $\text{pKa} \geq 8$ (πολύ ασθενή οξέα)
100% μη ιονισμένα, δυνατή η επαναπορρόφηση εξαρτώμενη από τη
λιποδιαλυτότητα της μη ιονισμένης μορφής
- γ) $3 \leq \text{pKa} \leq 7,5$ (ασθενή οξέα, ιδιαίτερα ευαίσθητα σε μεταβολές pH)
Υψηλότερο pH ούρων → υψηλότερος ιονισμός →
μικρότερη επαναπορρόφηση → υψηλότερη απέκκριση

48

ΠΟΡΕΙΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΕΠΑΝΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

B. ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΒΑΣΗΣ

- α) $pK_a \geq 12$ («ισχυρές» βάσεις)
100% ιονισμένες, ανεξάρτητα από το pH των ούρων (4,5 – 8),
αδύνατη η επαναπορρόφηση
- β) $pK_a \leq 6$ (πολύ ασθενείς βάσεις)
μη ιονισμένες, ανεξάρτητα από το pH των ούρων (6,3 – 8)
δυνατή η επαναπορρόφηση εξαρτώμενη από τη λιποδιαλυτότητα της
μη ιονισμένης μορφής
σε πολύ όξινα ούρα (pH =4,5), ιονισμένη μορφή, μείωση
επαναπορρόφησης
- γ) $6 \leq pK_a \leq 12$ (ασθενείς βάσεις, ιδιαίτερα ευαίσθητες σε μεταβολές pH)
Χαμηλότερο pH ούρων → υψηλότερος ιονισμός →
μικρότερη επαναπορρόφηση → υψηλότερη απέκκριση

49

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην απέκκριση
τοξικών ουσιών και φαρμάκων στα ούρα μεταξύ:

- νεογνών
- παιδιών
- ενηλίκων
- υπερηλίκων
- ατόμων με νεφρική ανεπάρκεια

50

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ

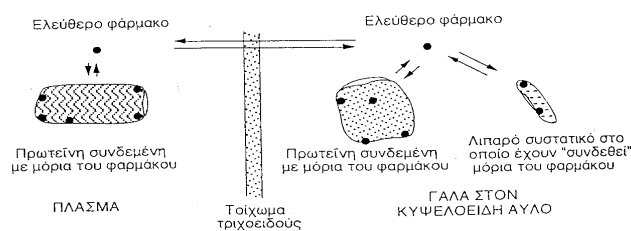
- Τοξικές ουσίες υπό μορφή αερίου αποβάλλονται με εκπνοή από τους πνεύμονες
- Η ποσότητα που αποβάλλεται είναι ανάλογη με τη μερική πίεση των ατμών της ουσίας (π.χ. αιθανόλη).
- Η απέκκριση γίνεται με παθητική διάχυση από το αίμα προς τις πνευμονικές κυψελίδες λόγω διαφοράς συγκέντρωσης

51

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΓΑΛΑ ΘΗΛΑΣΜΟΥ

Πλάσμα : $pH = 7,4$ Γάλα : $pH = 6,8$

Η ισορροπία μεταξύ πλάσματος – γάλακτος
διέπεται από τις εξισώσεις των Henderson - Hasselbalch
**Φάρμακα με συμπεριφορά ασθενούς βάσης εκκρίνονται στο
γάλα**
Μεταφορά μέσω του θηλασμού στο βρέφος



Σχήμα 10.11: Σχηματική περιγραφή της κατανομής του φαρμάκου μεταξύ αίματος και γάλακτος

Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ. 11

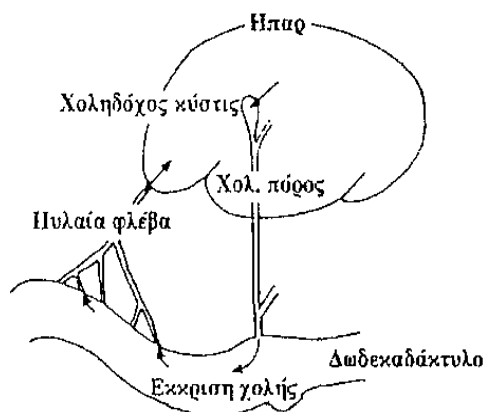
52

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΓΑΛΑ

- Απέκκριση τοξικών ουσιών, μέσω των γαλακτοφόρων αδένων, στα ζώα που παράγουν γάλα
- Μεταφορά στον άνθρωπο λόγω κατανάλωσης γάλατος κατά τη διατροφή

53

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗ ΧΟΛΗ



Εικ. Α. 14. Απέκκριση των τοξικών ουσιών με τη χολή ⁽¹⁶⁾.

(Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ.8)

54

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗ ΧΟΛΗ

- Με την απέκκριση ουσιών στη χολή είναι δυνατόν να:
 - α) βιομετατραπεί η ουσία από βακτηρίδια του εντέρου και να δημιουργηθούν τοξικοί μεταβολίτες στο γαστρεντερικό σωλήνα
 - β) επαναπορροφηθεί η ουσία από το έντερο μέσω φλεβικού συστήματος πυλαίας φλέβας και να επιστρέψει στο ήπαρ (εντεροηπατική κυκλοφορία)
αποτέλεσμα : παραμονή της ουσίας στον οργανισμό για μεγάλο διάστημα (αύξηση χρόνου ημίσειας ζωής)
 - γ) κορεσθεί η χολική απέκκριση (ενεργός μεταφορά) και να αυξηθεί η συγκέντρωσή της ουσίας στο ήπαρ (πρόκληση ηπατοτοξικότητας)

55

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗ ΧΟΛΗ ΕΝΤΕΡΟΗΠΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Σε ορισμένες περιπτώσεις το φάρμακο ή η τοξική ουσία εκκρίνεται και πάλι στο γαστρεντερικό σωλήνα αφού κατά τη διάρκεια της διέλευσης από το ήπαρ είναι πιθανό να απεκκριθεί στη χοληδόχο κύστη και μέσω της χολής να επανέλθει στο λεπτό έντερο από το οποίο πιθανόν να απορροφηθεί και πάλι

Ο κύκλος :

Γαστρεντερικός σωλήνας - Ήπαρ - Χοληδόχος Κύστη -
Γαστρεντερικός σωλήνας

αποτελεί την εντεροηπατική κυκλοφορία

56

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Toxicology, the basic science of poisons, Casarett and Doull's, 7th edition, Editor: Curtis D. Klaasen, McGraw-Hill Publishing Co., 2008.
2. Disposition of toxic drugs and chemicals in man, R.C. Baselt, 8th edition, Biomedical Publications, Foster City, CA, ISBN 978-0-9626523-7-0, 2008.
3. General and Applied Toxicology, B. Ballantyne, T. Marrs, T. Syversen (editors), 3rd edition, 2009.
4. Principles of drug action, A. Goldstein, L. Aronow, S. Kalman, 2nd edition, J. Wiley, editor.
5. The pharmacological basis of therapeutics, Goodman and Gilman's, 11th edition, Laurence L. Brunton, editor in chief, John S. Lazo and Keith L. Parker, Associate editors, McGraw – Hill International editions.
6. Clinical Management of poisoning and drug overdose, Haddad and Winchester, 1983
7. Τοξικολογία, Γ. Αγιουτάντη, Εκδόσεις Γ. Παρισιάνος, 1973.
8. Τοξικολογία, Α. Κουτσελίνη, Εκδόσεις Γ. Παρισιάνος, 2004.
9. Θέματα Τοξικολογίας, Επιμέλεια Έκδοσης Α. Κουτσελίνης, 1993
10. Θέματα Τοξικολογίας, Τεύχος Β, Επιμέλεια Έκδοσης Α. Κουτσελίνης, 1994
11. Βιοφαρμακευτική, Π. Μαχαίρας, Χ. Ρέππας, 1992.
12. Drug metabolism in man, J. Gorrod and A. Beckett, Taylor and Francis, editors, 1978.
13. Τοξικολογία του ανθρώπου, Κ. Χουρδάκης, 2^η έκδοση, University Studio Press, 2004.
14. Fundamental toxicology for chemists, J. Duffus and H. Worth, The Royal Society of Chemistry, 1996.
15. Στοιχεία Βιοφαρμακευτικής Φαρμακοκινητικής, Π. Μαχαίρας, 1984.