



C.9

Eliminarea medicamentelor

See: www.veterinarypharmacon.com

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

Prin eliminarea medicamentelor se înțeleg toate procesele care conduc la inactivarea farmaconilor și îndepărtarea lor prin intermediul:

- rinichiului,
- bilei și tractului digestiv,
- tractului respirator,
- pielii și mucoaselor,
- glandei mamare și placentei,

Precum și transformarea chimică a moleculei

Unitatea de masura pentru viteza de eliminare o constituie: timpul biologic de înjumătățire.

Prin acesta perioada scursa până când cantitatea de substanța din organism scade la jumătate din cantitatea initiala si este unitatea de masura temporală care sta la baza transpunerii matematice a procesului de eliminare.

Timpul plasmatic de înjumătățire $t_{1/2}$ reprezinta constanta de viteza a unui proces exponential.

Pentru exprimarile ratei eliminarii pe cale renala, s-a adoptat si în medicina veterinara termenul de: clearance renal.

Acesta e exprimat în volumul de plasma (ml) ocupat de substanța medicamentoasa excretata pe o perioada stabilita (1min.) prin rinichi.

Formula clearance-ului va fi:

$$Cl = VuE \times \frac{Cu}{Cp},$$

Unde:

Cl = clearance exprimat în ml;

VuE = volum urina eliminat / minut (ml);

Cu = concentrația (mg%) substanței medicamentoase aflata în urina;

Cp = concentrația (mg%) substanței medicamentoase aflata în plasma.

Desigur, se poate face, **prin extrapolare**, exprimarea clearance-ului pentru: ficat, pulmon etc.

Timpul de înjumătățire a unui medicament în organism poate fi influențat de:

- ▶ proteinele plasmatică capabile să lege medicamente sub formă de complexe,
- ▶ de posibilitatea depozitării tisulare sau
- ▶ de rata metabolizării.

Rinichiul și bila (prin ficat) sunt organele principale de excreție a medicamentelor, iar

- saliva,
- transpirația,
- glanda mamară și
- pulmonul

reprezintă caile secundare de excreție.

Farmaconii pot fi eliminati prin:

- urina si
- fecale, unde se regaseste cantitatea cea mai mare de substanta administrata sau produsii rezultati dupa metabolizare.

Substantele liposolubile sunt eliminate dificil pe cale renala (datorita pasajului tubular care va conduce la reabsorbtiia permanenta).

În cazul legării puternice la albuminele plasmatică, rata filtrării glomerulare rămâne la un nivel scăzut.

Mare parte din cantitatea de substanță care a fost filtrată suferă un proces de difuzie în sens invers la nivel tubular, datorită caracteristicilor hidrofobe ale moleculelor.

Viteza de eliminare renala:

este marita **când funcția renală este afectată.**

Substanțele care sunt eliminate foarte bine urinar realizează niveluri sanguine crescute în cazul instalării insuficienței renale.

Substanțele care au clearance renal scăzut sunt indicate în astfel de afecțiuni.

În fecale:

vor apărea substanțele care

- se elimină pe cale biliară **sau cele**
- secretate de către mucoasa intestinală.

Eliminarea:

- ▶ sudoripara, salivara si prin lapte =
putin importante cantitativ.
- ▶ respiratorie =
cale majora de eliminare **pt. narcotice.**

Unele substante pot concentra la locul de eliminare si ating concentratii toxice locale, ex. tulburarile renale provocate de compusi pe baza de: mercur, fenoli si de catre antibioticele aminoglicozidice.

Deci:

Calea de eliminare e diferita, functie de proprietatile medicamentelor:

- cele insolubile p.o. se vor elimina prin tubul digestiv,
- cele hidrosolubile sunt eliminate prin rinichi,
- iar cele volatile sau gazoase prin pulmoni.

1. Majoritatea **substantelor ajunse** în circulația generală se **elimina după ce au fost supuse în prealabil** proceselor de metabolizare.

2. Forma **sub care se elimina** medicamentele depinde de transformările lor suferite în organism.

Penicilina, mare parte (**80%**) se elimina renal:

- 20% - filtrare glomerulară și
- 80% - excreție tubulară,

fiind **aproape integral recuperată sub forma sa activă.**

Streptomicina și oxitetraciclina pot fi, de asemenea, în mare parte recuperate sub forma activă din urină.

În alte cazuri:

Substanța eliminată nemodificată **produce leziuni** renale (ex: cantarida).

Acelasi lucru apare si sub actiunea **unor metaboliti**

Sulfamida acetilata precipita în mediul acid al urinei sub forma de microcristale ascutite care vor **leza tubii renali** sau se vor **aglomera** în lumenul acestora.

3. O substanta administrata pe cale respiratorie (volatila sau gazoasa) se absoarbe rapid si se elimina tot rapid pe aceeasi cale.
4. O substanta administrata oral, care trece în circulatia generala si leaga masiv la proteinele plasmaticice (ex: sulfamidele retard) sau de cele tisulare (ex. digitoxina) se va elimina lent, mentinându-se în organism mai multe zile.

5. Viteza de eliminare a medicamentelor **depinde**
de:

- calea de administrare,
- proprietatile fizico-chimice,
- fixarea pe proteinele plasmaticice sau în
tesuturi,
- transformarile suferite în organism,
- calea de eliminare.

Când o substanță medicamentoasă (cu eliminare renală) nu este metabolizată, timpul de înjumătățire poate ajunge la 20-30 zile.

Un medicament care are o bună distribuție în toate compartimentele organismului și care este secretat de către tubii renali, va avea (în general) timpul de înjumătățire de 60 minute.

În cadrul eliminării medicamentelor există situațiile:

1. eliminarea este totală pt. toată cantitatea de substanță administrată (atunci se vorbește de o eliminare reală), sau când,
2. datorită unor cauze diverse, eliminarea este incompletă și atunci ea va fi *aparentă*.

Eliminarea pe calea renala

Rinichii sunt cea mai importanta cale de eliminare, majoritatea medicamentelor eliminându-se partial sau total pe aici.

Procesul fiziologic al epurarii renale se desfasoara prin trei modalitati:

- a) filtrare glomerulara;
- b) excretie tubulara;
- c) filtrare glomerulara si excretie tubulara

În timpul pasajului sau prin tubii și tubuli de colectare, 99% din apa filtrată se resoarbe și urina va fi concentrată.

Totodată se pot reabsorbi substanțele liposolubile neionizate, producându-se reechilibrarea între plasma și tubii renali.

Trecerea moleculelor organice prin membrana tubulara se realizeaza în aceleasi conditii ca si la celelalte membrane din organism, (adica conform gradientului de concentratie).

Ele depind de:

- proprietatile fizico-chimice ale substantelor (marimea moleculei, coeficientul de partaj, pK) si
- pH-ul din tubii uriniferi.

Numai medicamentele neionizate pot fi reabsorbite la nivelul epiteliului tubular (forma ionizata a majoritatii acizilor si bazelor slabe este liposolubila)

Ca atare, cantitatea de medicament excretat va fi în concordanta cu pH-ul continutului tubilor (Henderson-Hasselbach).

Moleculele organice sunt electroliti slabi si la pH-ul urinar sunt prezenti partial ionizati si partial neionizati.

În general, excretia medicamentelor cu un pK_a de:

- ▶ 3,0 - 7,5 pt. acizii slabi si
- ▶ 7,5 - 10,5 pt. bazele slabe

e dependenta de pH si profund afectata de pH-ul urinar.

Excretia medicamentelor bazice

- se creste: prin acidifierea urinei si
- se scade: prin alcalinizarea ei (si invers).

Astfel,

Procaina (baza slabă) cu $pK = 8,95$ se elimina de 10 ori mai mult în urina acida.

Amfetamina se elimina mai puțin (5%) când pH-ul urinei = 8 (la acest pH este aproape în totalitate neionizată și se reabsoarbe) și peste 50% în urina cu pH = 5

Aspirina (acid slab) cu $pK = 3$ se elimina de 80 de ori mai mult în urina alcalina ca în cea acida.

Schimbarea pH-ului urinar prin acidifierea sau alcalinizarea urinei atrage după sine modificarea eliminării.

Excretia tubulara

se realizeaza prin transport specializat în epiteliul tubilor proximali si este cea mai importanta cale de eliminare.

Exista 2 mecanisme de transport specializat:

- a. care transporta formele ionizate ale medicamentelor acide (pt. ac. salilic, penicilina, probenecid, sulfamide acetilate, glucuronizi si esteri sulfati etc.) si
- b. care transporta forme ionizate ale medicamentelor bazice (pt. histamina, tiamina, hexametoni si alti derivati de amoni cuaternar etc.).

Cele doua mecanisme au caracteristici ale transportului activ:

- contra gradientului de concentratie (dependent de aprovizionarea cu energie).
- între acizii slabi si între bazele slabe exista o competitie.

Eliminarea renala poate fi accelerata prin:

- cresterea diurezei,
- modificarea pH-ului urinar si
- împiedicarea reabsorbției tubulare.

Medicamentele metabolizate în organism se elimina mai usor caci sunt transformare în compusi hidrosolubili.

Starea functionala a rinichilor influenteaza rata de eliminare.

În caz de insuficienta renala, procesul de eliminare este mult întârziat.

Astfel, streptomicina se elimina normal 60-80% în primele 24 h, prin filtrare glomerulara.

În caz de insuficienta renala eliminarea scade până la un procent de 2% în 24 h.

Plenitudinea tractului digestiv poate influența timpul de înjumătățire al unui medicament.

Un medicament hidrosolubil administrat înainte de furajare poate fi eliminat renal după 10 min.

Nivelul maxim al eliminării se va situa la 60 min., după care va scădea gradual (datorită filtrării glomerulare și reabsorbției parțiale).

Eliminarea pe cale digestiva

Numeroase medicamente insolubile sau puțin solubile administrate p.o. au acțiune locală în tubul digestiv, unde realizează concentrații importante și se elimină prin fecale.

Pe cale digestivă se elimină o serie de substanțe care difuzează pasiv, mai rar activ, din plasmă prin mucoasele sau glandele digestive.

În saliva se pot elimina o serie de medicamente cum sunt bromurile, iodurile, sarurile de Hg, Bi si Pb.

Prin mucoasa gastrica si sucul gastric se elimina, de asemenea, o serie de medicamente cum sunt: alcaloizii si derivatii halogenati.

Factorii care maresc eliminarea prin mucoasa gastrica sunt:

- cei care activeaza circulatia locala si
- cei care maresc secretia gastrica.

Mucoasele

prestomacelor, stomacului glandular și a intestinului se comporta ca membrane semipermeabile pentru medicamentele din plasma sanguina.

Ele sunt traversate în ambele sensuri de către fracțiunea liberă, în funcție de gradientul de concentrație.

Cantitatea de medicament care, după administrarea orală, poate fi regăsită în fecale, este compusă din:

- medicamentul neabsorbit și
- medicamentul revenit în intestin.

Medicamentele accesează tractul prin:

- peretele intestinal,
- secrețiile acestuia
- bila,

prin difuzie sau prin transport activ.

Excretia biliara

Medicamentele cu greutate moleculara mica (sub 150kD) sunt excretate prin rinichi.

Excretia biliara a moleculelor mari, insolubile în lipide, indica faptul ca membrana dintre bila si sângele sinusoidal hepatic este puternic poroasa si permite penetratia moleculelor si ionilor cu greutate mai mica decât a proteinelor plasmaticice.

Marea majoritate a medicamentelor eliminate prin bila sunt sub forma conjugata.

Glucurono-conjugatii sunt eliminați prin bila.

Sucul pancreatic

- poarte antrenă, în cazul administrărilor orale prin trecerea sa în interiorul duodenului, tincturile sau chimioterapicele.

Celula hepatică

- este permeabilă pt. medicamentele liposolubile și
- limitat permeabilă pt. cele polare, ex. antibioticele care ating proporții ridicate în secreția biliară:
tetraciclină, cloramfenicolul, rifampicină etc.

Medicamente eliminate prin bila sunt reabsorbite în intestin și ajung din nou în ficat, unde o parte:

- ▶ intra în circulația generală,
- ▶ se metabolizează,
- ▶ se elimina din nou pe cale biliara **în intestin**

Circuitul entero-hepatic

întârzie eliminarea medicamentelor

(ex. tetraciclina, cloramfenicol, ampicilina **alte substanțe formează acest circuit, menținând în organism concentrații utile terapeutice**).

Derivații de: ac. salicilic, tetraclorurile, ac. salicilic, halogenații, unele antibiotice, (tetraciclilinele), coloranții, substanțele de contrast **etc. excretate prin bilă.**

Faptul ca majoritatea substanțelor excretate prin bila sunt reabsorbite și ajung din nou în ficat va stabili un dublu circuit de absorbție și eliminare cunoscut sub denumirea de circulație gastro-entero-hepatică.

Ionii de: calciu, fosfor, fier, sarurile metalelor grele sunt eliminati la nivelul colonului.

Medicamentele insolubile administrate oral, care nu se absorb prin tubul digestiv (ex: carbunele medicinal, uleiul de parafina, bentonitele, caolinul, sarurile de bismut, sulfatul de magneziu, neomicina, streptomicina, sulfamidele digestive etc.) se vor elimina odata cu fecalele.

În medicina veterinara exista si cazul special al purgativelor antrachinonice, care sunt absorbite de catre intestinul subtire, dar care vor fi eliminate prin intestinul gros, prin intermediul circulatiei proprii acestui segment.

Eliminarea pe cale respiratorie

Suprafata alveolara împreuna cu vascularizatia pulmonara bogata permit o echilibrare rapida a agentului volatil din sânge si aerul alveolar.

Prin epiteliul alveolelor se elimina mai ales substante gazoase:

- amoniac,
- hidrogenul sulfurat,
- ac. cianhidric,
- bioxid de carbon,
- narcotice gazoase (ex: protoxid de azot, ciclopropan, etilena),
- anestezice volatile (ex: cloroform, eter, halotan, clorura de etil),
- uleiurile volatile (ex: oleum eucalipti, methae, carvi, thymi, pini),
- alcool,
- guaiacol,
- camfor si altele.

- Unele substanțe care se elimină parțial pe cale respiratorie sunt folosite în tratamentul parazitozelor pulmonare.
- Medicamentele administrate p.o. sau parenteral pot suferi în organism procese de metabolizare care să le transforme în substanțe volatile care se elimină pe cale respiratorie.

- Unele medicamente pot fi partial oxidate la dioxid de carbon si aceasta fractiune va fi excretata pe cale respiratorie.
- În cazul în care carbonul este radiomarcant, cantitatea excretata pe aceasta cale poate fi masurata.

Eliminarea prin piele

Calea cutanata poate reprezenta un emonctoriu deloc de neglijat, care completeaza eliminarea renala.

Glandele sudoripare (la speciile la care sunt prezente) si în parte glandele sebacee reprezinta calea principala de eliminare cutanata.

În general, eliminarea cutanată se bazează pe: hipersecretia sudorală și mai puțin pe: cea sebacee (importantă doar la oaie), efectul fiind favorabil la nivelul cutisului și fanerelor (ex: antimicoticele, sulful, arsenul etc.), dar și defavorabil (ex: dermatitele de eliminare produse în general de halogenati).

Prin par, fanere și stratul cornos al epidermei se elimină arsenul și sulful.

Eliminarea prin glanda mamara

Laptele **este un aliment curent pentru om.**

Eliminarea **medicamentelor în lapte are semnificatie deosebita.**

Prin lapte **se elimina:** cloroform, fenazonă, plumb, mercur si alte metale grele, cofeina, barbiturice, colistina, bromuri si halogenati, fenilbutazona, cortizonul, eter, camfor, **substante care imprima miros laptelui.**

Pericol poate reprezenta excretia de metale radioactive ca o consecinta a accidentelor nucleare, ce poate contamina pasunile

Laptele de vaca
este de obicei slab acid (pH: 6,5-6,9)
comparativ cu plasma (pH 7,2-7,4) și, de
aceea, tinde să concentreze medicamente
alcaline liposolubile.

Majoritatea medicamentelor sunt capabile să
treacă din plasma în lapte = probleme de
toxicitate la copii.

Eliminarea prin oua

La pasari **unele medicamente difuzeaza:**

- **în ovar si**
- **oviduct**

fiind incorporate în oua.

Acest fenomen e semnalat pentru sulfamide.

Concluzii

Excreția unui medicament **va fi rapidă** când acesta sau metabolitul său se află în sânge sub formă **ionizată, puternic polarizată**, deoarece astfel este slab reabsorbit din ultrafiltratul tubular.

Excreția **acizilor slabi** sau a **bazelor slabe** este influențată de **pH și de diferențele de concentrație** de la nivelul pereților tubilor contorți renali.

Excreția unor medicamente este **mult accelerată** de sistemele de transport activ.

Păstrarea unui **aport sangvin bun** la nivelul rinichiului sănătos și, dacă nu este excretat activ, de gradul în care medicamentul este cuplat la proteinele plasmatică.

Încheierea acțiunii medicamentului este realizată de inactivarea metabolică, de stocarea în organism, departe de locul de acțiune și de excreția simplă.

Acest proces începe imediat ce medicamentul absorbit va intra în circulație.

Vă mulțumesc pentru atenție