

# Farmakokineetika alustalad arstilt arstile

Riste Kalamees<sup>1</sup>, Irja Lutsar<sup>2</sup>, Hiie Soeorg<sup>2</sup>, Tuuli Metsvaht<sup>3</sup>

Eesti Arst 2020;  
99(1):30–39

Saabunud toimetusse:  
13.09.2019  
Avaldamiseks vastu võetud:  
22.10.2019  
Avaldatud internetis:  
28.01.2020

<sup>1</sup> TÜ Kliinikumi lastekliinik,  
<sup>2</sup> TÜ mikrobioloogia instituut,  
<sup>3</sup> TÜ Kliinikumi anestezioloogia ja intensiivravi kliinik

Kirjavahetajaautor:  
Riste Kalamees  
riste.kalamees@kliinikum.ee

Võtmesõnad:  
farmakokineetika põhi-  
printsüübid, farmakokineeti-  
line varieeruvus, farmako-  
kineetika modelleerimine,  
isikupõhine annustamine

Medikamentoosle ravile võib läheneda kolmest vaatenurgast (vt joonis 1).

1. Ravimi eesmärk on avaldada organismile efektiivset toimet, vältides samal ajal toksilisust nii toimekohas kui ka kogu ülejäänud organismis. Toimet, mida ravim organismile avaldab, kirjeldab farmakodünaamika.
2. Organismi eesmärk on ravim kui sissetungija võimalikult kiiresti kahjutuks teha ning kehast kõrvaldada. Toimet, mida organism ravimile avaldab, kirjeldab farmakokineetika.
3. Arsti eesmärk on aidata ravimil n-ö vaenlase tagalasse tungida ehk arst peaks manustama ravimit viisil, mis tagaks paratamatutest farmakokineetilistest protsessidest hoolimata ravimi jõudmise oma toimekohta (nt raku või patogeeni retseptorile) just õiges kontsentratsioonis.

Osalt komplitseeritud haiguskuluga patsientidel (nt enneaegsed vastsündinud, mitmete raskete kaasuvate haigustega patsiendid, intensiivravi-, onkoloogilised, põletushaiged jt) võib farmakokineetika olulisel määral keskmisest erineda (s.t et inimeste vahel esineb suur varieeruvus) ja/või sama patsiendi puhul ka ajas kiiresti muutuda. Ravimi kontsentratsiooni pisteline jälgimine annab olulist teavet individuaalse farmakokineetika kohta, kuid tulemuse tõlgendamine ning selle alusel annuse kohandamine osutub ikkagi sageli keeruliseks.

Et paremini mõista, mis patsiendi organismis ravimiga toimub ning millest see võiks tingitud olla, on artikli eesmärk õpikute (1–4) toel pakkuda arstile lühikest värskenduskursust farmakokineetika põhiprintsiipidest. Ravimimonitooringuga seotud nüansid ning annuse individuaalse kohandamise tänapäevased tehnoloogilised võimalused jäävad ootama jätkuartiklit. Artikli käsitusala jäävad seekord välja ka farmakodünaamilised protsessid (nt pärilikud retseptori ja/või signaaliraja iseärasused, tolerantsuse teke, ravimite koosmõjud retseptoril jms).

## FARMAKOKINEETIKA PÕHIPRINTSIIBID

Farmakokineetika (FK) on teadus ravimi imendumisest, jaotumisest, metabolismist ja eritumisest organismis (ADME – *absorption, distribution, metabolism, excretion*). Neid protsesse mõjutavad ühelt poolt ravimi biokeemilised omadused ja teiselt poolt organism (1). Kõigi nende protsesside koosmõjul muutub ravimi kontsentratsioon pidevalt ajas (kirjeldatav kui kontsentratsiooni-aja kõver – KA-kõver, vt joonis 1). Põrduva toimega ravimite korral on KA-kõver plasmas ja ravimi toimekohal proportsionaalne ning ravimi pidev mõlemas suunas liikumine säilitab seda proportsionaalsust.

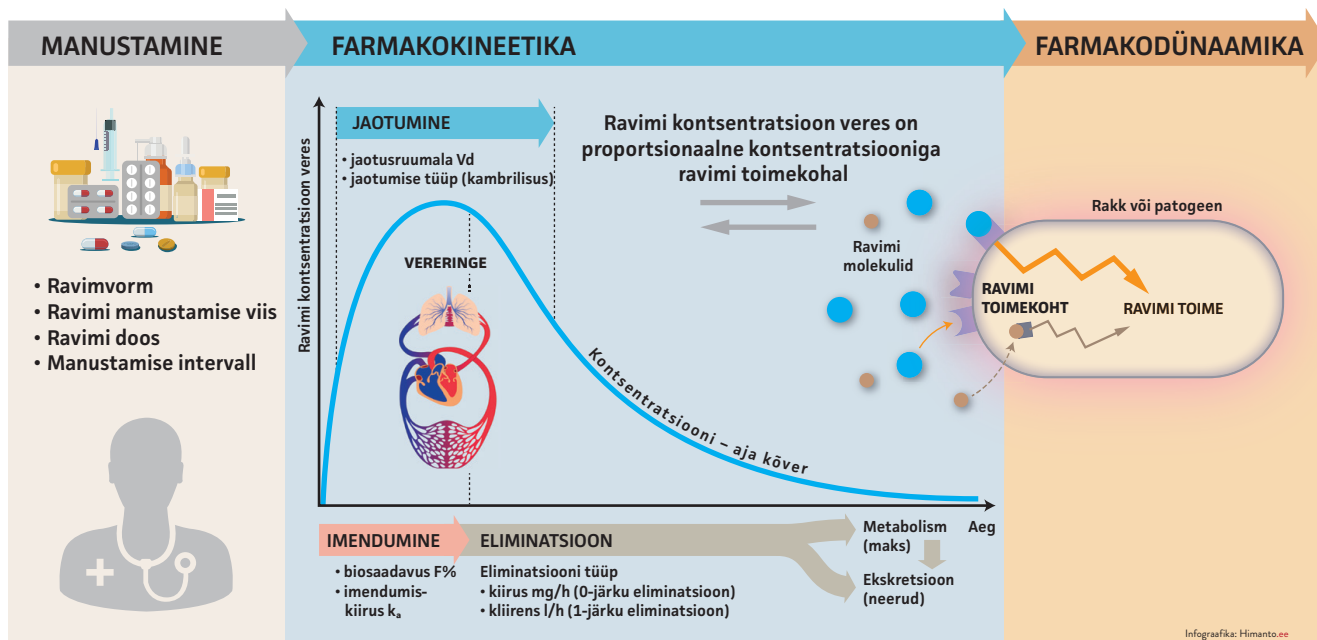
Kontsentratsioon igal ajahetkel on matemaatiliselt avaldatav manustatud ravimi doosi (D), ravimi imendumist kirjeldava biosaadavuse (F%) ja imendumiskiiruse

( $k_a$ ), jaotumist kirjeldava kambrilisuse ja jaotusruumala (Vd) ning eliminatsiooni kirjeldava eliminatsiooni kiiruse ( $k_e$ ) või kliirensi (Cl) kaudu (1, 3).

Ravimi seisukohast on kõik need farmakokineetilised näitajad konstandid, mis on ravimiuuringute käigus katseliselt määratud ning kirjeldavad uuritud populatsiooni keskmist. Et paremini mõista, miks ravimi farmakokineetiliste näitajatega kooskõlas olevad standardsed annustamiskeemid sageli ei toimi, on alljärgnevalt harutatud farmakokineetika osadeks lahti ning vaadeldud iga üksikut protsessi ja neid mõjutavaid tegureid eraldi.

## RAVIMITE BIOKEEMILISED OMADUSED

Imendumist, jaotumist ja eliminatsiooni mõjutavad mitmed ravimi biokeemilised

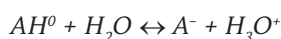


**Joonis 1.** Ravimi teekonda manustamiskohast toimekohani mõjutavad mitmed farmakokineetilised protsessid: imendumine, jaotumine, metabolism ja ekskretsioon. Arsti eesmärk on annustada ravimit nii, et ravim jõuaks oma toimekohani ohutus ja efektiivses kontsentratsioonis. Komplitseeritud patsientide farmakokineetika võib suurel määral varieeruda, kuid seda on võimalik kompenseerida annustamiskeemi teadliku kohandamisega.

omadused, kuid võtmetähtsusega on ravimi ioniseerumise aste. Ioniseeritud ( $[^{-/^{+}}$  – polaarne, hüdrofiilne, vesilahustuv) molekul jaotub kergesti rakuvälises vedelikus, suudab seostuda retseptorile ning on neerudega hõlpsalt väljutatav. Mitteioniseeritud ( $[^0]$  – mittepolaarne, lipofiilne, rasvlahustuv) molekul difundeerub kergesti läbi lipiidsete rakumembraanide, mistõttu imendub kergesti seedetraktist, jaotub hõlpsalt kudedesse, läbides ka barjääre (hematoentsefaal-, platsentaarbarjäär), kuid on raskemini neerudega eritav, kuna imendub neerutorukestest tagasi (1–3).

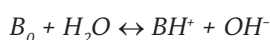
Organismis toimetulekuks on enamik ravimimolekule disainitud nii, et nad on nõrgad happed ja/või nõrgad alused ning need molekulid dissotsieeruvad erinevate kudede füsioloogilise pH juures vaid osaliselt.

Nõrgad happed on võimelised vesinikiooni ära andma



ning nende ioniseerumist soodustab aluselise keskkond (vt ka joonis 2A).

Nõrgad alused on võimelised vesinikiooni endaga liitma



ning nende ioniseerumist soodustab happelise keskkond.

Ioniseeritud ravimvormi osakaalu reaktsiooni tasakaaluolekus (standardse rõhu ja temperatuuri juures) kirjeldab ravimi dissotsiatsioonikonstant K:

$$K_{hape} = \frac{[A^-][H^+]}{[AH^0]} \text{ ja } K_{alus} = \frac{[BH^+][OH^-]}{[B^0]}$$

Mugavama tõlgendamise huvides kasutatakse praktikas sarnaselt pH-ga ( $pH = -\log_{10}[H^+]$ ) ka dissotsiatsiooni konstanti negatiivset kümnendlogaritmi (pK). Ülaltoodud valemi teisendamisel saadakse arsti jaoks tuttavama kujuga võrrand

$$pH = pK_{hape} + \log_{10} \frac{[A^-]}{[AH^0]}$$

mida nimetatakse Hendersoni-Hasselbalchi võrrandiks.

Esiteks võib võrrandile peale vaadates näha, et ioniseeritud ravimi osakaalu

$$\frac{[A^-]}{[AH^0]}$$

määravad ära keskkonna pH ja ravimi pK. Kuna ravimi pK on standardtingimustel konstantne, mõjutab ioniseerumise taset just kudede pH.

Teiseks reedab võrrand, et kui ioniseeritud ja neutraalse ravimvormi hulk võrdustub, taandub kolmas võrrandiliige sootuks välja

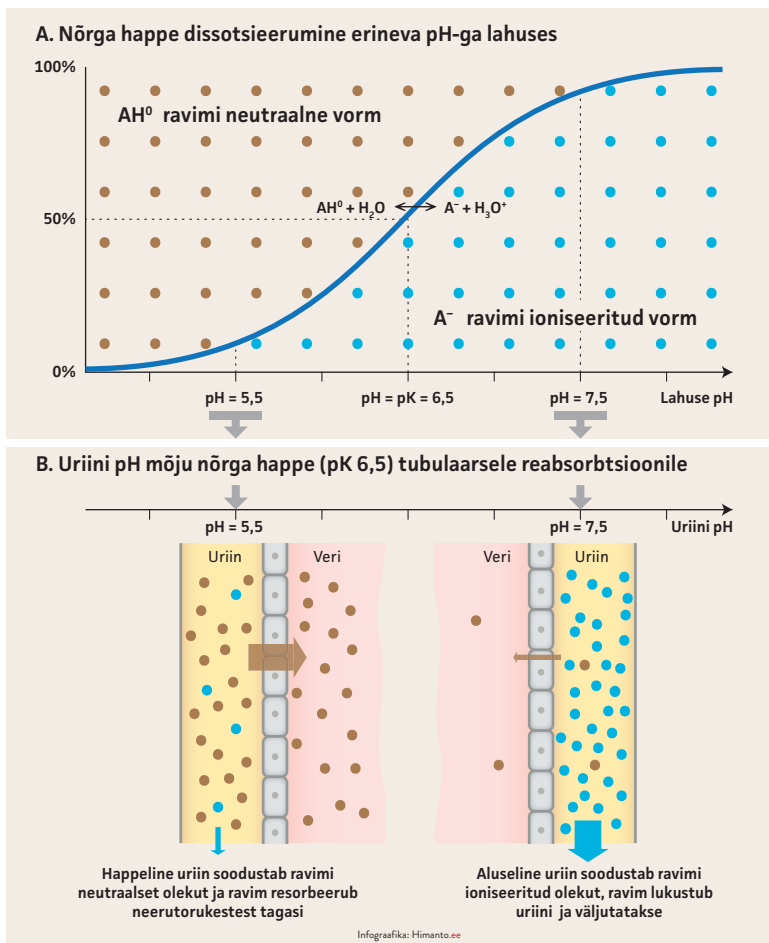
$$\left(\log_{10} \frac{[A^-]}{[AH^0]} = \log_{10} 1 = 0\right)$$

ning alles jääb valem  $pH = pK$ . Ehk teisiti võib öelda, et  $pK$  on  $pH$  väärtus, mille juures 50% ravimist on neutraalses ja 50% ioniseeritud kujul (2, 3).

Ravimid disainitaksegi enamasti nii, et nende  $pK$  on organismi  $pH$ -le lähedane (hapete  $pK$  3–7,5; aluste  $pK$  5–11). See

tähendab, et nende ioniseerumise protsent muutub füsioloogiliste  $pH$  muutuste korral üsna olulisel määral ühes või teises suunas. Nii see peabki olema, et ravim saaks ootuspäraselt imenduda seedetraktist, jaotuda kudedesse ja erituda. Kudede  $pH$  muutumine patogeneetiliste protsesside või ravimite toimel mõjutab aga oluliselt ravimi farmakokineetikat. Näiteks olulised muutused seedetrakti  $pH$ -s mõjutavad ravimi imendumist, süsteemse atsidoosi ja alkaloosi seisundid mõjutavad jaotumist ning uriini  $pH$  eritumist/tagasiimendumist neerudest.  $pH$  muutuste mõju on happeliste ja aluseliste omadustega ravimitele seejuures vastassuunaline.

Teisest küljest saab teadliku medikamentoosse sekkumisega ka ise ravimite farmakokineetikat mõjutada. Selgitava näitena võib tuua aspiriini (atsetüülsalitsüülhappe), mis transformeeritakse seedetraktis aktiivseks metaboliidiks, salitsüülhappeks (nõrk hape,  $pK$  3,49 ( $t = 25^\circ C$ )). Vereringesse jõudes soodustab süsteemne atsidoos ( $pH < 7,35$ ) ravimi neutraalse  $[AH^0]$  vormi teket, mistõttu suurem % ravimit läbib hematoentsefaalbarjääri ja rakumembraane. Happelises uriinis suureneb samuti neutraalse ravimvormi osakaal, mis läbib kergesti tubulaarrakkude membraane ning imendub süsteemsesse ringesse tagasi. Seega suurendab happelisem keskkond toksilisuse riski. Aspiriinimürgistuse korral on lisaks detoksikatsiooni võtetele keskselt raviks organismi alkaliseerimine soodaga ( $NaHCO_3$ ). Eesmärk on saavutada uriini  $pH$  7,5–8 ja vere  $pH$  7,45–7,6, mille juures lipiidlahustuva  $[AH^0]$  ravimvormi hulk organismis väheneb ning ülaltoodud reaktsioon pöörduv tugevalt ioniseeritud  $[A^-]$  ravimvormi tekke suunas. Ravimi peaaesknärvisüsteemi on takistatud, eritumine reabsorptsiooni vähenemise tõttu aga märkimisväärselt kiirenenud (5–7). Uriini  $pH$  mõju nõrga happe ( $pK = 5,5$ ) ioniseerumisele ning tubulaarsele reabsorptsioonile illustreerib ka joonis 2B.



**Joonis 2.** Ravimite dissotsieerumine. Ravimite lahustumine ioonideks sõltub ravimi dissotsiatsioonikonstandist ( $pK$ ) ja lahuse  $pH$ -st. Kui keskkonna  $pH$  on võrdne ravimi  $pK$ -ga, on 50% ravimist ioniseeritud ning 50% neutraalses vormis. **A.** Nõrk hape ioniseerub erineva  $pH$ -ga lahuses. Aluselises keskkonnas suureneb ioniseeritud, happelises keskkonnas aga neutraalse ravimvormi osakaal. **B.** Aluseline uriin soodustab nõrga happe ioniseerumist, ravim ei saa resorbeeruda ning väljutatakse uriiniga. Happeline uriin soodustab neutraalse ravimvormi teket ning rohkem ravimit resorbeerub vereringesse tagasi (3, 4).

## IMENDUMINE

Veenisese manustamise korral jõuab ravim kohe ja täielikult (100%) süsteemsesse vereringesse ning imendumiskineetikaga sisuliselt arvestada vaja ei ole. Sagedamini manustatakse ravimeid aga suu kaudu, lihasesisesi, nahaalusi või naha kaudu, harvem ka keele alla või kopsude, pära-

soole ja põse limaskestast kaudu. Soonevälise manustamise korral võib imendumise kiirus ( $k_a$ ) ja süsteemsesse vereringesse jõudva ravimi fraktsioon ehk biosaadavus (F) olla väga varieeruvad, sõltudes ühelt poolt ravimi omadustest ja manustatavast ravimvormist, teiselt poolt aga manustamiskohast ja selle sisekeskkonnast (1–3).

Ravimite suukaudsel manustamisel tuleb arvestada eelkõige seedetrakti anatoomia ja füsioloogiaga. Imendumispinda, mao tühjenemiskiirust, soolte peristaltikat, verevoolu, seedetrakti eri osade pH-d jm mõjutavad nii arengulised kui ka haiguslikud seisundid. Näiteks on esimestel elukuudel mao pH suhteliselt aluseline ( $\text{pH} > 4$ ). Aluselises keskkonnas nõrkade aluste (nt penitsilliin G) ioniseerituse tase väheneb ning imendumine paraneb – vajatakse väiksemaid raviannuseid, nõrga happe omadustega ravimite (nt fenobarbitaal) ioniseerituse tase aga suureneb ning terapeutilise plasmakontsentratsiooni saavutamiseks vajatakse suuremaid annuseid. Vanemas eas mao ülihappesusega kulgevate haiguste korral on olukord vastupidine (2, 8, 9).

Enamiku ravimite imendumise kiirus seedetraktist on vastsündinu ja varase imikuea perioodis siiski väiksem. Siin mängivad rolli veel aeglasem mao tühjenemine ja soolte motiilsus, ebaküpsed konjugatsioonimehhanismid ja väiksem soolestikku jõudev sapisoolade hulk, arvatavalt ka soole metaboliseerivate ensüümide ja transportijate ebaküpsus ning soole mikrofloora mittetäielik väljakujunemine. Vastupidine on olukord näiteks naha kaudu imenduvate ravimite korral, kuna naha õhem sarvkiht, epidermise parem hüdratatsiooni tase ja suurem kehapinna-kehakaalu suhe väikelastel soosib ravimi jõudmist organismi. Kiiremat imendumist lastel on näidatud ka lihasesisese ja rektaalse manustamise korral (8, 9).

## **RAVIMI JAOTUMINE JA SEDA MÕJUTAVAD TEGURID**

Ravimi jaotumine algab kohe, kui ravim organismi jõuab. Samal ajal võib jätkuda veel ka ravimi imendumine ning alata ka juba ravimi eliminatsioon. KA-kõver on tõusev seni, kuni ravimi imendumine on suurem kui kudedesse jaotumine ja eliminatsioon kokku. Tippkontsentratsiooni hetkel on ravimi imendumise kiirus võrdsustunud jaotumis- ja eliminatsioonikiirusega ning

seejärel toimub ravimi KA-kõvera langus kuni ravimi peaaegu täieliku eliminatsiooni või järgmise raviannuseni (vt joonis 1). Selle, kas KA-kõver langeb jaotumisfaasis ühtlaselt või astmeliselt, määrab ära jaotumise tüüp ehk kambrilisus (1).

Keha jaotatakse mõttelisteks kambriteks verevoolu ja ravimi liikumise kiiruse alusel (vt joonis 3A).

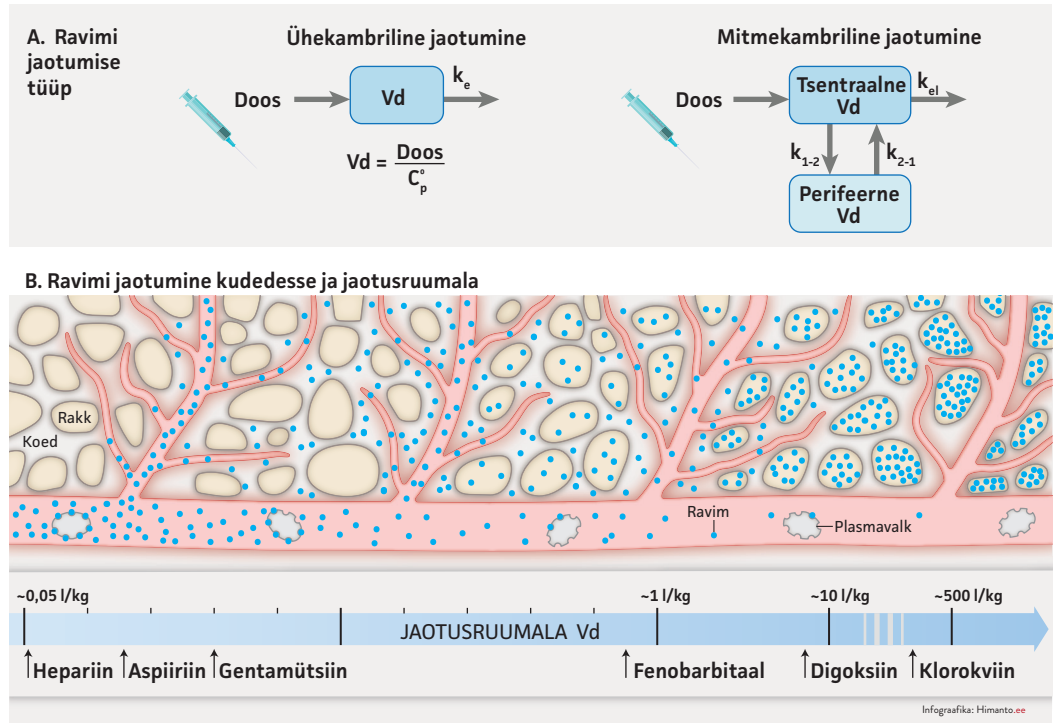
**Ühe kambriga mudeli** korral mõeldakse kehast kui ühest anumast, kuhu ravim ühtlase kiirusega jaotub. Sel puhul on KA-kõvera jaotumisfaas sujuva langusega (monoeksponentsiaalne) ning sama kõverat logaritmilisele skaalale joonistades saadakse sirge.

**Kahe või enama kambriga mudeli** korral eeldatakse, et ravim jaotub kõigepealt parema verevarustusega kudedesse (nt neerud, maks, süda) ning seejärel aeglasema verevooluga kudedesse (nt nahk, kopsud), põhjustades KA-kõvera veidi järsema tipulanguse ning edasise laugema languse. Logaritmilisel skaalal saaksime murdjoone (1, 3, 10).

Rangelt võttes jaotub suur osa ravimeid mitmekambriliselt. Kui ravimi jaotumine kestab tunde (nt digoksiini puhul 6–8 tundi), on farmakokineetika kirjeldamiseks kindlasti õigustatud kasutada mitme kambriga mudelit. Kui ravimi jaotumine toimub suhteliselt kiiresti ja/või kasutada on vaid piiratud andmepunktid (nt mõõdetud tipp- ja baaskontsentratsioonid), kirjeldab ühekambriline mudel ravimi ekspositsiooni tihti samaväärselt ning on lihtsuse tõttu eelistatud.

## **JAOTUSRUUMALA**

Verevoolust ja kudede vastuvõtlikkusest tingituna on peaaegu kõikides keha kudedes ravimi kontsentratsioon erinev ning tegelikku keha ruumala, milles ravim jaotub, on enamasti katseliselt võimatu määrata. Et ainult plasmakontsentratsiooni kaudu hinnata ravimi koguhulga muutumist organismis, on võetud kasutusele jaotusruumala mõiste. Jaotusruumala (*apparent volume of distribution* –  $V_d$  (l/kg, l)) on näiline ruumala, milles ravimi annus annaks samasuguse kontsentratsiooni nagu vereplasmas. Jaotusruumalal ei ole tegelikku anatoomilist tähendust ning see võib ulatuda vereplasma mahust (nt hepariin) kuni tuhandetesse liitritesse (nt malaariavastane ravim klorokviin) (1–3).



**Joonis 3.** Ravimite jaotumine organismis. **A.** Verevoolu kiiruse ja kudede vastuvõtlikkuse alusel eristatakse ühe- või mitmekambrilist jaotumistüüpi. Ühekambrilise mudeli korral jaotub ravim kehas ühtlase kiirusega, kahe või enama kambriga mudeli korral jaotub ravim kõigepealt parema verevarustusega (tsentraalsetesse) kudedesse ning seejärel aeglasema verevooluga (perifeersetesse) kudedesse. **B.** Ravim jaotub organismi kudedesse ebahütlaselt. Et plasmakontsentratsioon võimaldaks hinnata ravimi koguhulka organismis, on kasutusele võetud jaotusruumala mõiste. Jaotusruumala  $V_d$  (l/kg, l) on näiline ruumala, milles ravimi annus annaks samasuguse kontsentratsiooni nagu vereplasmas ning see võib ulatuda vereplasma mahust (kui ravim ei välju vereringest) kuni tuhandetesse liitritesse (kui ravim kuhjub peamiselt rakusiseselt) (1, 3).

Kõige väiksema jaotusruumalaga on suure molekulmassiga ja/või vereplasma valkudega tugevalt seotud ravimid, mis peaaegu vereringest välja ei pääse. Enamik ravimeid läbib siiski kapillaari seina ning jaotub vastavalt oma keemilistele omadustele ja afiinsusele ka kudedes ning valdavalt ei ületa nende  $V_d$  keha koguruumala. Kui ravim eelistab jaotuda peamiselt rakusiseselt, kuhjudes teatud kudedesse, suureneb tema  $V_d$  hüppeliselt (nt digoksiin, mille  $V_d \approx 7,5$  l/kg, kuhjub skeletilihastesse, südamesse, neerudesse) (vt joonis 3B) (1, 11).

$V_d$  arvutatakse igale ravimile ja populatsioonile katseliselt. Näiteks jagatakse ühekambrilise jaotumise korral teadaolev veenisisesi manustatud boolusdoos ( $D$ ) jaotumisaasi lõpus mõõdetud vereplasma kontsentratsiooniga ( $C_0$ ):

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

Kui ravimi  $V_d$  on teada, võimaldab sama valemi teisendus arvutada ravimi koguse organismis suvalisel ajahetkel:  $D_B = C_{p(t)} V_d$ .  $C_{p(t)}$  tähistab plasmakontsentratsiooni ajahetkel  $t$  ning  $D_B$  (*drug in the body*) tähistab kogu ravimi kogust organismis samal ajahetkel.

Seega on jaotusruumala omamoodi proportsionaalsuskonstant plasmakontsentratsiooni ja ravimi koguse vahel ning see peegeldab ka seda ravimi kogust, mis asub vereringest väljaspool (1, 10).

## MIS MÕJUTAB RAVIMI JAOTUMIST?

Kuigi iga ravimi aspektist on jaotusruumala  $n$ -õ konstantne, mõjutavad seda paljud patsiendipoolsed seisundid. Näiteks turseliste seisundite korral suureneb rakuvälise vedeliku hulk, mis suurendab oluliselt peamiselt kehavedelikes jaotuvate ravim-



molekulide jaotusruumala, kuid mõjutab vähem vereringesse lukustunud või rakkudesse kuhjuvaid ravimeid. Täiskasvanute intensiivravis on tüüpilised põhjused süsteemse põletikuga (sepsisega) kaasnedes või kapillaarlekke sündroom ja ägedate või krooniliste elundipuudulikkustega (nt maksa-, neeru-, südamepuudulikkusega) kaasnev vedeliku ümberjaotumine kolmandasse ruumi. Enneaegsete vastsündinute jaotusruumala võivad lisaks raskematele kaasasündinud arenguhäiretele ja ägedatele haigustele aga mõjutada ka parenteraalse toitumise osakaal, hingamistoetuse tüüp, loote arterioosjuha mittesulgumine/sulgumine, plasmavalkude tase jm tegurid.

Ka keha kompositsiooniga tuleb arvestada. Tugevalt lipofiilsed ravimid (fenobarbitaal, diasepaam jt) eelistavad kuhjuda rasvkoesse ning adekvaatse toime saavutamiseks on vaja suuremaid raviannuseid. Arvestama peab ka kõrvaltoimetega. Näiteks võivad rohkest rasvkoest vabanevad üldanestetikumid ka operatsiooni järel põhjustada teadvuseseisundi häireid.

## **RAVIMI ELIMINATSIOON JA SEDA MÕJUTAVAD TEGURID**

Ravimi eliminatsiooni all mõistetakse kõikide protsesside koosmõju, mis kõrvaldavad ravimit organismist pöördumatult. Eliminatsiooniprotsesside kaks põhikomponenti on biotransformatsioon (valdavalt metabolism maksas) ja ekskretsioon (valdavalt eritumine neerude kaudu). Enne kui need protsessid saavad alata, peab ravim vastavasse elundisse jõudma, mistõttu mängib rolli ka regionaalne verevool ning elundi võime ravimit vereringest kätte saada ehk ekstraheerida.

Verevoolu mõjutavad nii ägedad seisundid, nagu šokk, aga ka mitmed kroonilised seisundid. Täpsem oleks siinkohal rääkida elundite plasmavoolust (plasmavool = verevool – hematokrit × verevool), sest enamik ravimeid punavererakkudesse ei kuhju: sügava aneemia korral on plasmavool suurem ja eliminatsioon kiirem, hemokontsentratsiooni seisundite (nt polütsüteemia) puhul vastupidi. Vereringest väljuda saab vaid ravimi vaba, valguga mitteseotud fraktsioon, mistõttu valguga tugevalt seotud ravimite ekstraktsiooni määra ja kiirust mõjutavad haiguslikud muutused plasmavalkude tasemes (nt hüpoalbumineemia, gammopaatiad) (1, 2).

Erinevad eliminatsiooniprotsessid töötavad ühise eesmärgi nimel – viia ravim organismist välja! Mitmed ravimid on võimelised erituma muutumatul kujul. Kui see on takistatud, muudetakse ravim samm-sammult üha väiksemaks, vähem aktiivseks ja vesilahustavamaks metaboliidiks, kuni tema eritumine lõpuks õnnestub. Alljärgnevalt on keskendutud põhjalikumalt erinevatele eliminatsiooniprotsessidele, neid mõjutavatele teguritele ja nende kineetikale.

## **BIOTRANSFORMATSIOON**

Biotransformatsioon (vt ka joonis 4A) on protsess, mille käigus metaboliseeritakse ravim keemiliselt vähem aktiivseks ning samas vesilahustavamaks metaboliidiks, mis neerudesse jõudes n-ö lukustub uriini ning on lihtsamini eritav. Valdavalt on tegemist ensümaatiliste protsessidega, mis leiavad aset maksarakkudes, vähesel määral ka neerudes, kopsus, peensooles ja nahas. Eristatakse I ja II faasi reaktsioone.

**I faasi reaktsioone** viivad läbi peamiselt kümned erinevad tsütokroom P450 (CYP450) perekonna ensüümid (hemoproteiinid), mille peamine funktsioon on osaleda kehaomaste ainete (nt rasvhapped, hormoonid, vitamiinid) metabolismis, kuid mis muu hulgas on mittespetsiifiliselt võimelised paljastama või lisama erinevaid polaarseid funktsionaalseid rühmi ka kehavõõrastele ainetele, sh ravimitele: mida polaarsem on ravimmolekul, seda paremini ta vees lahustub.

CYP450 ensüümid osalevad enamiku tänapäeval kasutusel olevate ravimite metabolismis ning tüüpilisemad nende vahendatud reaktsioonid on oksüdatsioon, hüdrolüüs ja reduktsioon, mis kõik muudavad molekuli mõnevõrra vesilahustavamaks.

CYP450 ensüüme rühmitatakse 4 peamisesse perekonda (CYP1-CYP4), igas perekonnas on alamperikondi, mida tähistatakse tähega ning iga erinevat ensüümi selles perekonnas omakorda jälle arvuga. Näiteks on CYP3A4 3. perekonna A-alamperikonna 4. ensüüm. CYP450 perekonnas on teada üle 50 ensüümi, kuid ainult 6 neist osalevad 90% ravimite metabolismis: CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP1A2 (2, 12–14).

**II faasi reaktsioonid** on valdavalt transferaaside vahendatud konjugatsioonireaktsioonid, mil ravimile või tema I faasi läbinud metaboliidile lisatakse külge sobiv polaarne

ühend, milleks võib olla näiteks glükuroonhape, glutatioon, metüül-, atsetüül- või sulfaatgrupi ühend. See muudab ravimi enamasti täiesti inaktiivseks ning suurendab hüppeliselt tema vesilahustuvust (2).

I ja II faasi reaktsioonid võivad toimuda ka ühekaupa või vastupidises järjekorras.

Metabolismireaktsioonides osalevate ensüümide aktiivsus muutub lapse arengu käigus oluliselt. Paljude I faasi ensüümide puhul on kirjeldatud selgelt eristatavat avaldumismustrit. Mõned ensüümid on vajalikud eelkõige looteas ema üsas leiduvate hormoonide kahjutuks tegemiseks (nt CYP3A7) ning nende aktiivsus väheneb kiiresti pärast sündi. Teised võivad saavutada oma nn täisaktiivsuse järk-järgult esimeste elunädalate, elukuude või aastate jooksul (nt CYP3A4, CYP2D6 jt), kolmandate aktiivsus hakkab soost sõltuvalt teismeeas uuesti vähenema (nt CYP1A2) (8, 9). Ka mõnede II faasi ensüümide puhul on kirjeldatud spetsiifilist küpsemismustrit, näiteks põhjendab UGT12B7 aktiivsuse kasv, miks morfiini raviannused esimestel elunädalatel kehakaalu kohta suurenevad (15, 16).

Eraldi lai teadusvaldkond, farmakogenoomia, tegeleb ravimite metabolismi geneetilise varieeruvuse uurimisega. On hulgaliselt tõendeid, et muutused CYP geenide DNA järjestustes võivad mõjutada ensüümide hulka, aktiivsust või metaboliidiga seostumise võimet nii isiku kui ka populatsiooni tasandil. Fenotüübiliselt on valdav osa patsiente konkreetse ravimi suhtes keskmised või kiired metaboliseerijad, kuid normaalaotuse ühte sabaotsa jääb alati teatud protsent aeglasi, teise otsa aga ülikiireid metaboliseerijaid. Kui rääkida ensüümist, mis muudab aktiivse ravimvormi inaktiivseks, on aeglased metaboliseerijad ohustatud kõrvaltoimetest, sest aktiivse ravimvormi hulk püsib kaua suur, ülikiired metaboliseerijad aga vajavad keskmisest suuremaid annuseid, kuna aktiivne ravimvorm lagundatakse kiiresti. Eelravimi puhul, mis peab toime avaldamiseks läbima ensümaatilise aktivatsiooni, on olukord vastupidine – aeglased metaboliseerijad sünteesivad aktiivset ravimit aeglaselt ning vajavad suuremaid ravimiannuseid, ülikiired metaboliseerijad on ohustatud toksilisusest (2, 14, 17).

Populatsioonide geneetilised erinevused võivad tingida ka konkreetsete ravimite riigiti erinevaid annustamissoovitusi.

Näiteks aasialased metaboliseerivad mükobakteritesse toimivat isoniasiidid kiiresti, 45–65% eurooplastest ja põhjaameeriklastest aga aeglaselt (2).

Ka ravimid, toit, toidulisandid ja loodustooted võivad otseselt ensüümi(de) sünteesi ja/või aktiivsust suurendada või vähendada. Näiteks varfariini metaboliseerivate ensüümide aktiivsust mõjutab pikk nimekiri sageli kasutatavaid ravimeid (flukonasool, propranolool jt), igapäevaseid toiduaineid (küüslauk, greibimahl jt) ja loodustooteid (ženšenn, naistepuna jt). (18). Haigustest mõjutavad biotransformatsiooni enim ägedad ja kroonilised maksahaigused.

## EKSKRETSIOON

Ekskretsioon on protsess, mille käigus eritatakse ravim organismist muutumatul kujul või biotransformatsiooni käigus tekkinud metaboliitidena (vt joonis 4A). Ravimolekulid, mis on vabad, mittelenduvad, vesilahustuvad, väikse molekulmassiga ja/või aeglaselt metaboliseeruvad, eritatakse peamiselt neerudega, vähemal määral ka sapi, higi, sülje, rinnapiima või teiste kehavedelike kaudu, lenduvad ravimid (nt gaasilised anesteetikumid) ka kopsude kaudu.

Renaalne eritumine sõltub kolmest protsessist: glomerulaarfiltratsioonist, tubulaarsest sekretsioonist ja tubulaarsest reabsorbtsioonist. Neerude kogukliirens on nende protsesside summa (1, 2, 10).

Glomerulaarfiltratsioon (GF) on vastutav suure osa vesilahustuvate ravimolekulide eliminatsiooni eest, mistõttu glomerulaarfiltratsiooni kiirust (GFR, *glomerula filtration rate*) kasutatakse neerufunktsiooni kvantifitseerimiseks ja surrogaatmarkerina nende ravimite renaalse kliirensi hindamiseks. GFR sõltub mittelineaarselt vanusest, kasvust, soost, rassist ja üldisest neeru tervislikust seisundist. Hinnangulise GFRi arvutamiseks kasutatakse erinevaid populatsiooniandmete põhjal väljatöötatud valemeid: näiteks võetakse lastel arvesse vanust, pikkust ja kreatiniinisaldust ning GFR arvutatakse kehapindala kohta Schwartzi (19) järgi, täiskasvanutel leiavad laialdasemat kasutust nt Cockcrofti-Gaulti (20, 21), CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*) (22) jt valemid.

Lastel on GFRi tähtsaimaks mõjutajaks neerufunktsiooni küpsemine. GFR enne-aegsel vastündinul võib olla < 10 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, ajalisel vastündinul umbes 20–30

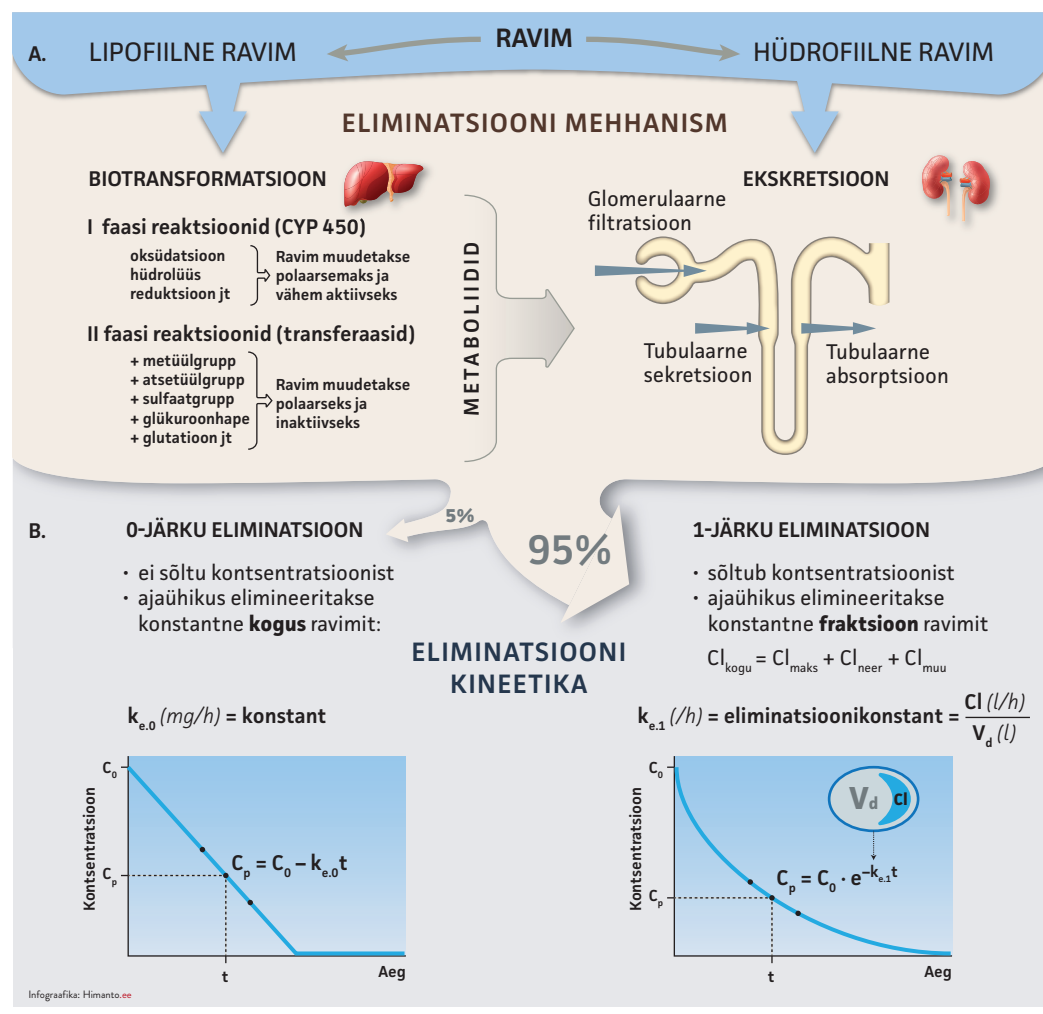
ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> (23), esimeste elunädalatel kahekordistub GFR kiiresti ning jõuab täiskasvanu tasemele tavaliselt 1.-2. eluaasta jooksul (~120 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>) (24).

Tubulaarne sekretsioon moodustab sünnil umbes 20–30% täiskasvanu mahust ning saavutab täisküpsuse ca 15. elukuuks (9).

Glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni kiirust vähendab arusaadavalt

neerukahjustus, seda sõltuvalt geneesist (glomerulaarne ja/või tubulaarne kahjustus) ja ulatusest. Plasmavalkude tase mõjutab enam glomerulaarfiltratsiooni kiirust. Tubulaarse sekretsiooni kiirust võivad konkurentsi printsiibil aeglustada aga teised samal ajal elimineeruvad ravimid.

Tubulaarne reabsorptsioon puudutab eelkõige rasvlahustuvaid ravimimolekule, mis oma neutraalse laengu tõttu läbivad



**Joonis 4.** Ravimite eliminatsioon. **A.** Eliminatsiooni mehhanism: ravim elimineeritakse organismist biotransformatsiooni (peamiselt metabolism maksas) ja/või ekskretsiooni (peamiselt eritumine neerudega) abil. Lipofiilne ravim peab eritumiseks läbima ensümaatilise biotransformatsiooni, mille käigus muutakse ravim vesilahustuvaks ja inaktiivseks. Seda viivad läbi peamiselt tsütokroom P450 ensüümid ja transferaasid. Hüdrofiilne ravim või juba vesilahustuvaks muudetud ravimi metaboliit saab erituda neerudega. **B.** Eliminatsiooni kineetika: 5% ravimitest järgib 0-järku eliminatsiooni: ajaühikus elimineeritakse konstantne kogus ravimit (mg/h) ning see ei sõltu ravimi plasmakontsentratsioonist (C<sub>p</sub>). C<sub>p</sub> langeb ajas lineaarselt. 95% ravimitest järgib esimest järku eliminatsiooni: ajaühikus elimineeritakse konstantne fraktsioon ravimit (/h), C<sub>p</sub> väheneb ajas eksponentsiaalselt. Plasma mahtu (ehk fraktsiooni kogu jaotusruumalast), mis ajaühikus puhastatakse täielikult ja pöördumatult ravimist, nimetatakse kliirensiks (l/h) (1–3).



rakumembraane ja imenduvad passiivse difusiooni teel neerutorukestest tagasi verre. Tubulaarne reabsorptsioon küpseb viimasena ning jõuab täiskasvanu tasemele alles 2 aasta vanuses.

Tervel täiskasvanul imendub tavaalukorras ligi 99% glomerulaarfiltradi mahust tagasi (s.o umbes 130 liitrit ööpäevas). Neerutorukeste kahjustuse korral väheneb oluliselt nii esmase uriini kui ka selles leiduva neutraalse ravimvormi tagasiimendumine.

Kuna uriini pH ja ravimi pK määravad ära ravimmolekulide ioniseerumise astme uriinis, mõjutab tagasiimendumist oluliselt ka uriini pH (selgitatud osas „Ravimite biokeemilised omadused“, vt joonis 2). Seda omakorda mõjutavad toit, ravimid, haigused, eriti aga veenisisesi manustatud infusioonivedelik (bikarbonaat, ammoniumkloriid). Oluline on ka uriini hulk (sh infusiooni maht!), sest diureesi forsseerimisel väheneb kokkupuute aeg, mil potentsiaalselt resorbeeruv ravim jõuaks neerudest tagasi imenduda.

## RAVIMITE ELIMINATSIOONIKINEETIKA

Eliminatsiooni võivad panustada ühel ajal või järgemööda erinevad eliminatsioonimehhanismid (vt joonis 4B).

Vaid umbes 5% ravimitest ning etanool järgib nn null-järku eliminatsiooni, mis tähendab, et ravimi eliminatsiooni kiirus ( $k = k_{el,0}$ ) igas ajaühikus on konstantne (mg/h) ega sõltu vereplasma kontsentratsioonist ( $C^0 = 1$ , s.t ei sõltu kontsentratsioonist). Eliminatsioonifaasi KA-kõver langeb lineaarselt. Sellised ravimid on näiteks fluoksetiin, fenütoiin, tsisplatiin jt, mida metaboliseerivad ensüümid küllastuvad.

95% ravimitest järgib esimest järku eliminatsiooni, mille korral ravimit elimineeritakse proportsionaalselt seerumi kontsentratsiooniga ( $C^1 = C$ , s.t sõltub kontsentratsioonist) – KA-kõver langeb eksponentsiaalselt. Elimineeritava ravimi kogus (mg/h) muutub küll pidevalt ajas, kuid ajaühikus elimineeritava ravimi fraktsioon on konstantne! Selle arutamiseks on võetud kasutusele kliirens.

**Kliirens** ehk  $Cl$  (l/h, ml/min) on mõteline plasma maht, mis ajaühikus puhastatakse täielikult ja pöördumatult ravimist ning eliminatsiooni mehhanism ei ole seejuures oluline:

$$Cl_{kogu} = Cl_{neerud} + Cl_{maks} + Cl_{muu}$$

Kuna kogu näilises jaotusruumalas on ravimi kontsentratsioon võrdne plasma kontsentratsiooniga, saab kliirensist mõelda ka kui jaotusruumala fraktsioonist (%), mis puhastub ajaühikus ravimist ehk  $Cl = kV_d$ . Seda fraktsiooni nimetatakse eliminatsiooni kiiruskonstandiks ( $k = k_{el,1}$ ):

$$k = \frac{Cl}{V_d}$$

Kliirens on üks olulisemaid farmakokineetilisi näitajaid, mille kaudu on avaldatavad paljud teised, kliiniliselt mõistetavamad näitajad, näiteks

- elimineeritava ravimi kogus ajaühikus (mg/h) lühikese ajaperioodi kohta avaldub mõõdetud plasmakontsentratsiooni  $C_p$  (mg/l) ja  $Cl$  (l/h) korrutisena: elimineeritava ravimi kogus =  $C_p \times Cl$ ;
- valemist

$$T_{1/2} = -\ln 0,5 \frac{V_d}{Cl} = \frac{0,693}{k}$$

saab arvutada ravimi poolväärtusaja (1-3, 10).

## MIS KASU ON ARSTIL FARMAKOKINEETIKA ALUSTALADE TUNDMISEST?

Põhimõtteliselt on ravimi teekonna iga protsess (imendumine, jaotumine, eliminatsioon) kirjeldatav matemaatiliselt ning plasmakontsentratsioon igal ajahetkel ( $C^t$ ) arvutatav, kui on teada manustatud ravimi doos ( $D_0$ ), manustamise intervall ja selle ravimi farmakokineetilised näitajad uuritava populatsioonis (imendumiskiirus ( $k_a$ ), biosaadavus ( $F$ ), jaotumise tüüp ja jaotusruumala ( $V_d$ ), eliminatsiooni tüüp ja eliminatsioonikonstant ( $k_e$ ) ja/või kliirens ( $Cl$ )). Üksiku kontsentratsioonipunkti arvutamise valem võib arstile tunduda keeruline. Näiteks ravimi ühekordse suukaudse manustamise järel on ravimi kontsentratsioon igal ajahetkel arvutatav valemiga:

$$C_p^t = \frac{Fk_a D_0}{V_d(k_a - k_{el})} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t})$$

Arvutite jaoks on aga käkitegu arvutada välja tuhandeid järjestikusi kontsentratsioonipunkte, mis kokku annavad kontsentratsioonide pidevjoone ajas ehk KA-kõvera (vt joonis 1). Sisuliselt tähendab see, et arvutite abil saab modelleerida ravimite farmakokineetikat ning selle kaudu omakorda

arvutada soovituslikke annustamisskeeme erinevatele patsiendirühmadele.

Artiklis käsitletu loodetavasti veenis, et sellest üksi ei piisa! Varieeruvust põhjustab lugematu hulk patsiendipoolseid tegureid, mis mõjutavad eespool loetletud farmakokineetilisi näitajaid. Arstina on kasulik nende tegurite olemasolu ja mõjusuunda mõista, kuid arvuti võimaldab seda ka kvantifitseerida. Nii võetakse näiteks kliirensi ja jaotusruumala arvutamisel arvesse patsiendi kehakaalu, gestatsioonivanust, kaasnevaid ravimeid, kreatiniini väärtust, CYP450 ensüümide aktiivsust ning ravimimonitooringu käigus mõõdetud tegelikke plasmakontsentratsioone. Tarkvara abil modelleeritakse patsiendile individuaalne KA-kõver ning arvutatakse sellele vastavalt individuaalne raviskeem. Kuidas see kõik täpsemalt käib ning milliseid tarkvarasid olemas on, sellest juba jätkuartiklis.

## KOKKUVÕTE

Arsti eesmärk on annustada ravimit nii, et ravim jõuaks oma toimekohta efektiivses ja ohutus kontsentratsioonis. Ravimi imendumist, jaotumist, metabolismi ja eritumist mõjutavad ühelt poolt ravimi biokeemilised omadused, teiselt poolt aga hulk patsiendipoolseid tegureid, mistõttu üks annustamisskeem ei saa sobida võrdselt hästi kõigile. Keerulistes populatsioonides võib patsientide farmakokineetika olulisel määral varieeruda ning ajas kiiresti muutuda. Eduka annustamise aluseks on arusaamine farmakokineetika põhiprintsiipidest, oskus patsiendipoolseid tegureid arvesse võtta ning raviskeeme isikupõhiseks kohandada.

## AUTORI VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril ei ole huvikonflikti artiklis käsitletud teemaga.

## SUMMARY

### Basic principles of pharmacokinetics: from physician to physician

Riste Kalamees<sup>1</sup>, Irja Lutsar<sup>2</sup>, Hiie Soeorg<sup>2</sup>, Tuuli Metsvaht<sup>3</sup>

The goal of the physician is to dose the medicine so that it reaches the site of action at an effective and safe concentration. The absorption, distribution, metabolism and

excretion of the drug are affected by its biochemical properties, on the one hand, and by a number of patient factors, on the other; so a single dosing regimen may not be equally suitable for all. In complex populations, the pharmacokinetics of a drug may vary significantly between patients and change rapidly over time even within an individual patient. Understanding the basic principles of pharmacokinetics, the ability to take patient factors into account, and tailoring treatment regimens to the individual are the key to successful dosing.

## KIRJANDUS / REFERENCES

- Shargel L, Yu AB. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 7th ed. In: Shargel L, Yu AB, eds. McGraw-Hill Education; 2016.
- Graham LP. An Introduction to Medicinal Chemistry. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.
- Lüllmann H, Mohr K, Hein L, Bieger D. Color Atlas of Pharmacology. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
- Voet D, Voet JG. Biochemistry. 4th ed. United States of America: John Wiley and Sons; 2011.
- Mirzakhimov AE, Ayach T, Barbaryan A, Talari G, Chadha R, Gray A. The role of sodium bicarbonate in the management of some toxic ingestions. *Int J Nephrol* 2017;2017:1–8.
- Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position Paper on urine alkalization. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:1–26.
- O'Malley GF. Emergency department management of the salicylate-poisoned patient. *Emerg Med Clin North Am* 2007;25:333–46.
- Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Aclander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157–67.
- van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol* 2018;58:510–25.
- 1 : CLINICAL PHARMACOKINETICS General overview : clinical pharmacokinetics [Internet]. p. 1–18. Available from: [www.blackwellpublishing.com/content/BPL\\_images/Content\\_store/Sample\\_Chapter/9781405150460/9781405150460\\_4\\_001.pdf](http://www.blackwellpublishing.com/content/BPL_images/Content_store/Sample_Chapter/9781405150460/9781405150460_4_001.pdf).
- Malaysia PSDM of H. Clinical Pharmacokinetics Pharmacy Handbook. 2015;
- Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005;352:2211–21.
- Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007;76:391–6.
- Keridon M, Milani L. Farmakogenoomika rakendamise võimalused Eesti personaalmeditsiinis. Uurimistöö. Tallinn: 2017.
- Krekels EHJ, Tibboel D, de Wildt SN, et al. Evidence-based morphine dosing for postoperative neonates and infants. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:553–63.
- Smith HS. Opioid metabolism REVIEW. *Mayo Clin Proc* 2009;84:613–24.
- Li J, Bluth MH. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: implications for cancer therapy. *Pharmacogenomics Pers Med* 2011;4:11–33.
- Marevan, pakendi infoleht [Internet]. Available from: [https://www.kliinik.ee/static/ravimid/PIL/PIL\\_1008368.pdf](https://www.kliinik.ee/static/ravimid/PIL/PIL_1008368.pdf)
- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571–90.
- Gault MH, Longrich LL, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 1992;62:249–56.
- Cockcroft DW, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
- CKD-EPI Adults (Conventional Units) | NIDDK [Internet]. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/communication-programs/nkdep/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate-calculators/ckd-epi-adults-si-units>.
- Vieux R, Hascoet J-M, Merdaru D, Fresson J, Guillemin F. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics* 2010;125:e1186–92.
- Heilbron DC, Holliday MA, al-Dahwi A, Kogan BA. Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 1991;5:5–11.

<sup>1</sup> Children's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,  
<sup>2</sup> Institute of microbiology, University of Tartu, Tartu, Estonia,  
<sup>3</sup> Department of anesthesiology and intensive care, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia.

Correspondence to:  
 Riste Kalamees  
[riste.kalamees@kliinikum.ee](mailto:riste.kalamees@kliinikum.ee)

**Keywords:**  
 basic principles of pharmacokinetics, pharmacokinetic variability, modelling of pharmacokinetics, individual dosing