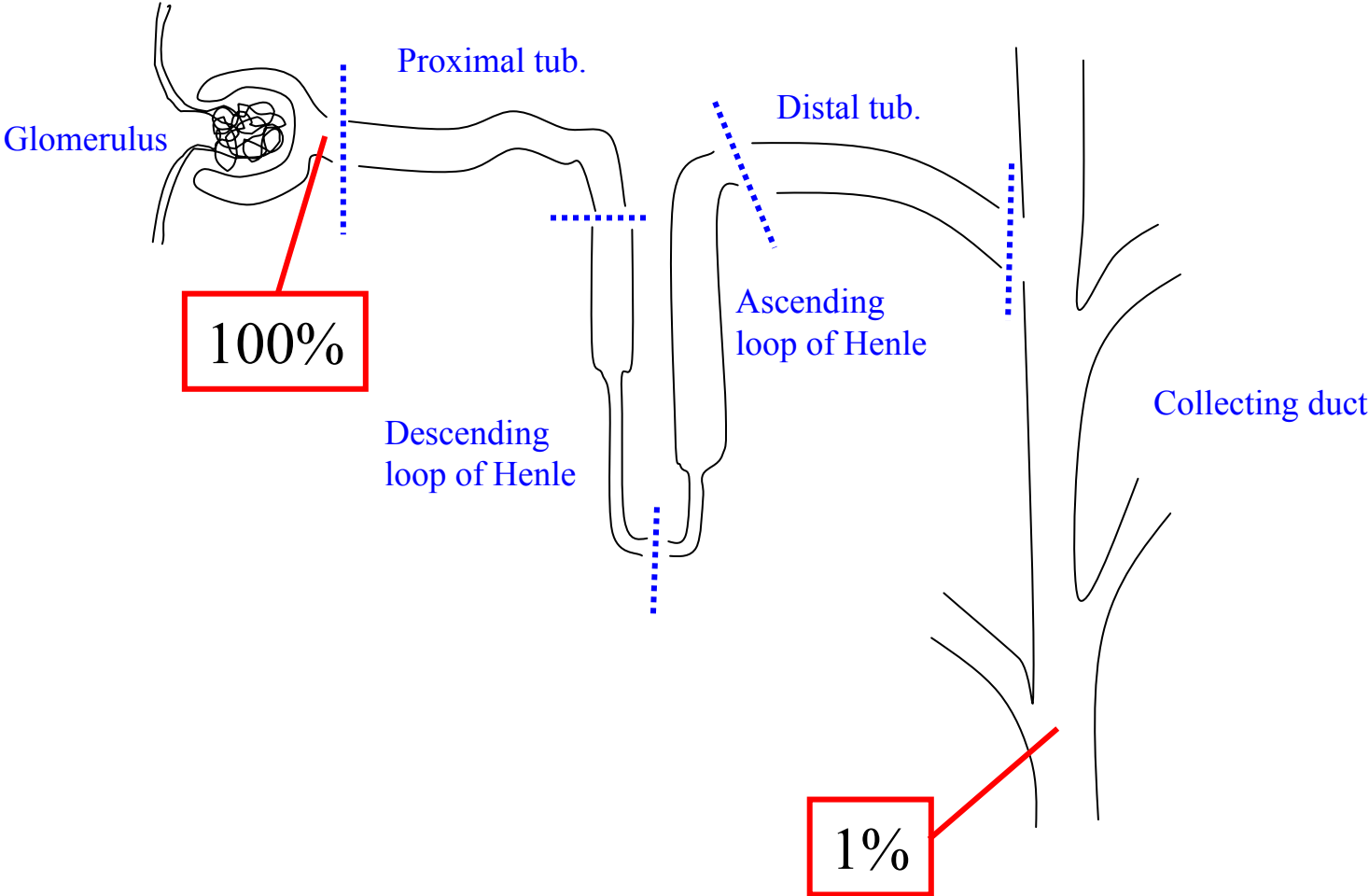
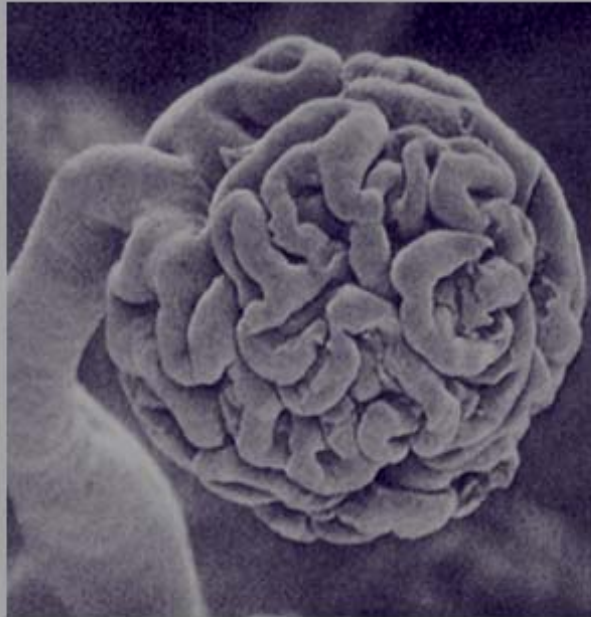


Eliminasjon

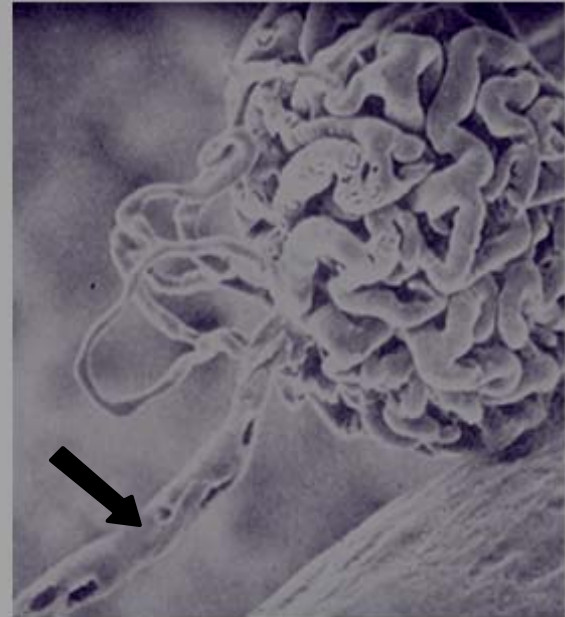
nyre



EFFECTS OF CYCLOSPORINE ON GLOMERULAR CIRCULATION



Control



Vasoconstricted arteriole (arrow) after 14 days of oral cyclosporine therapy

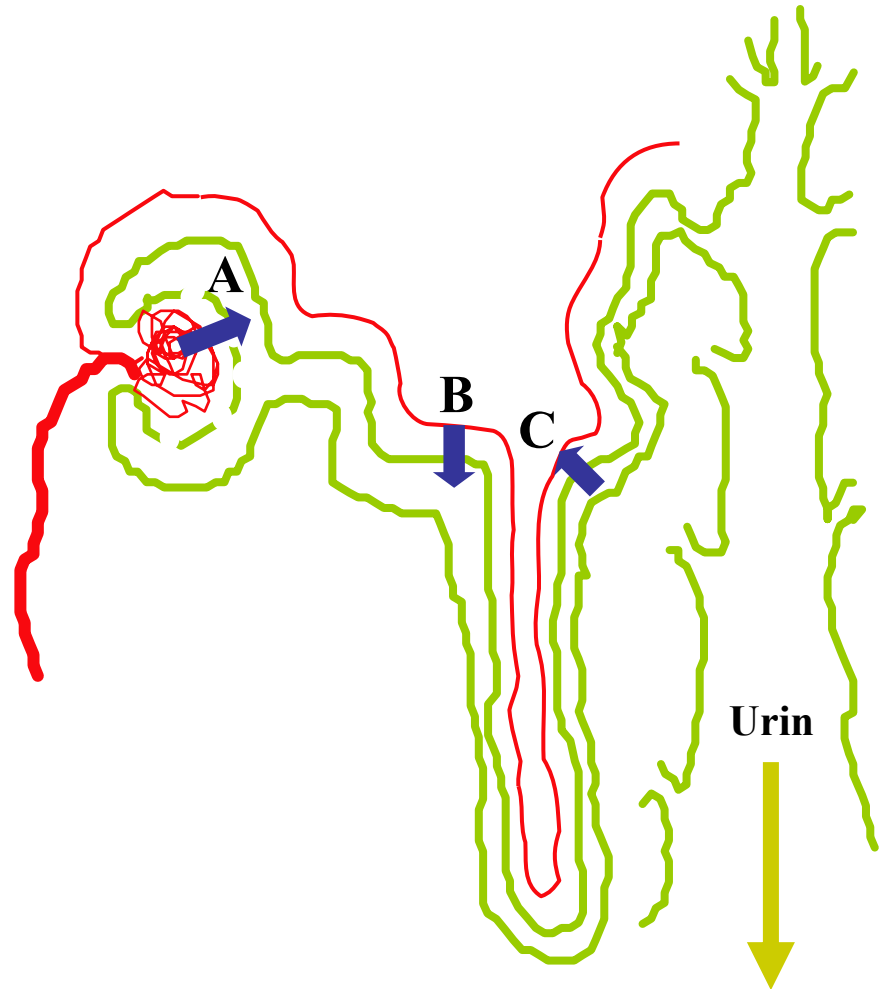


Transportprosesser i nyren

A: filtrasjon

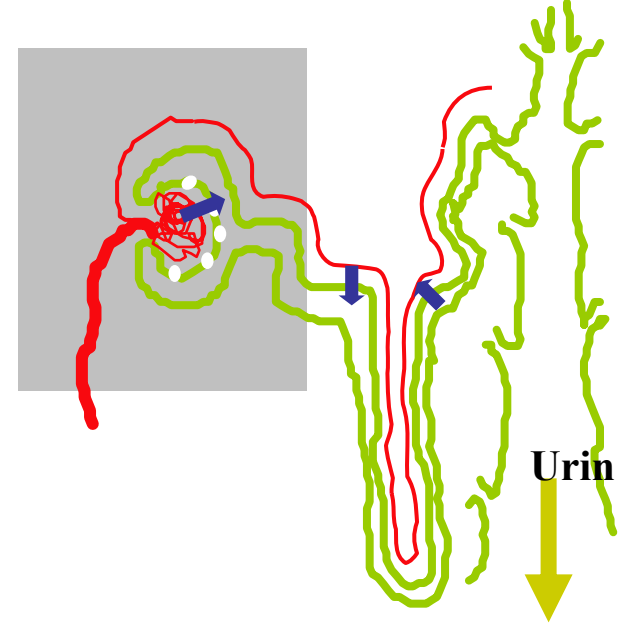
B: sekresjon

C: reabsorpsjon



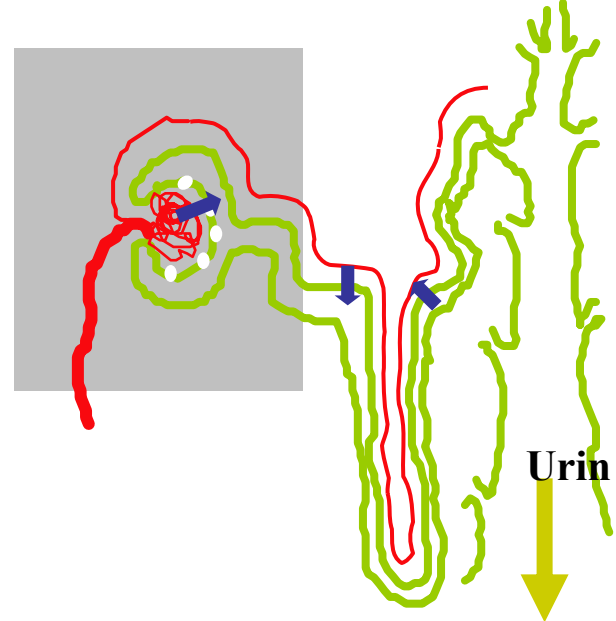
GFR (glomerulær filtrasjonsrate)

- Passiv prosess
 - ca. 20% av RPF filtreres
 - Protein binding
 - Størrelse
 - 20.000 dalton (albumin 68.000 dalton)
 - Ladning
- Normal funksjon ca. 120 ml/min



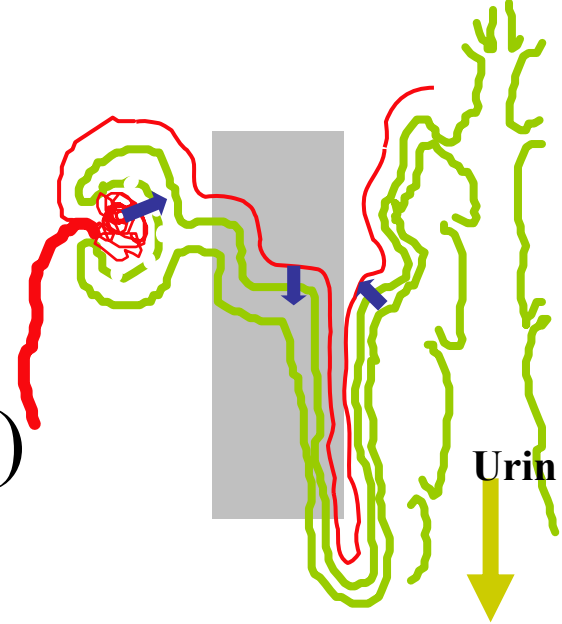
Nyrefunksjon

- Prøver å få et mål av GFR
 - kreatinin-clearance
 - inulin-clearance
- Renalt plasmafløde (RPF)
 - PAH-clearance (*p*-aminohippursyre)
 - ca. 700 ml/min
- Renalt blodfløde (RBF)
 - $RPF / (hct\% / 100)$
 - ca. 25% av CO (1,5 L/min)



Sekretsjon

- Aktiv prosess (mot en gradient)
 - Syretransporter
 - Basetransporter

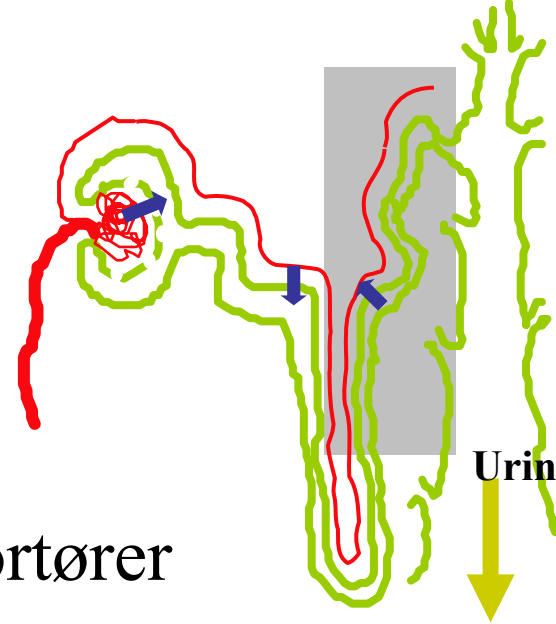


Ex: Penicillin sekretteres via syretransportøren

- Probenicid hemmer denne prosessen →
økt effekt av penicillin!

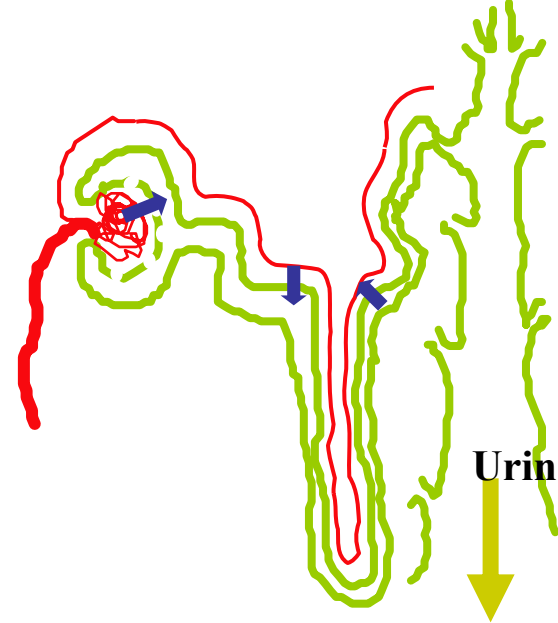
Reabsorpsjon

- Passiv prosess
 - mest uten involvering av transportører
- Lipidløselige stoffer!
- Alkalisering av urin (for eksempel bikarbonat):
 - minsket utskillelse av amfetamin (svak base)
 - økt utskillelse av salisylsyre



Nyreeliminering

- Vannløselige stoffer
 - Umetaboliserte stoffer
 - Metabolitter
 - fase I
 - fase II
- Kan bidra fra 0% til 100% av total eliminering av et legemiddel



Clearance (CL)

- mål på **effektiviteten av eliminasjonen**
- en parameter som sammen med C_{pl} “avgjør” eliminasjonshastigheten (v) av legemidlet ($v = CL \times C_{pl}$)
- ønskelig at CL er uavhengig av dose (1. ordens kinetikk)

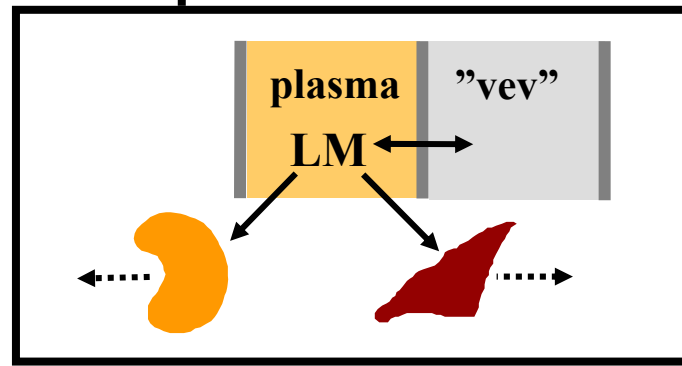
$$AUC = \frac{\text{dose} \times F}{CL}$$

effektivitet av systemisk eliminasjon

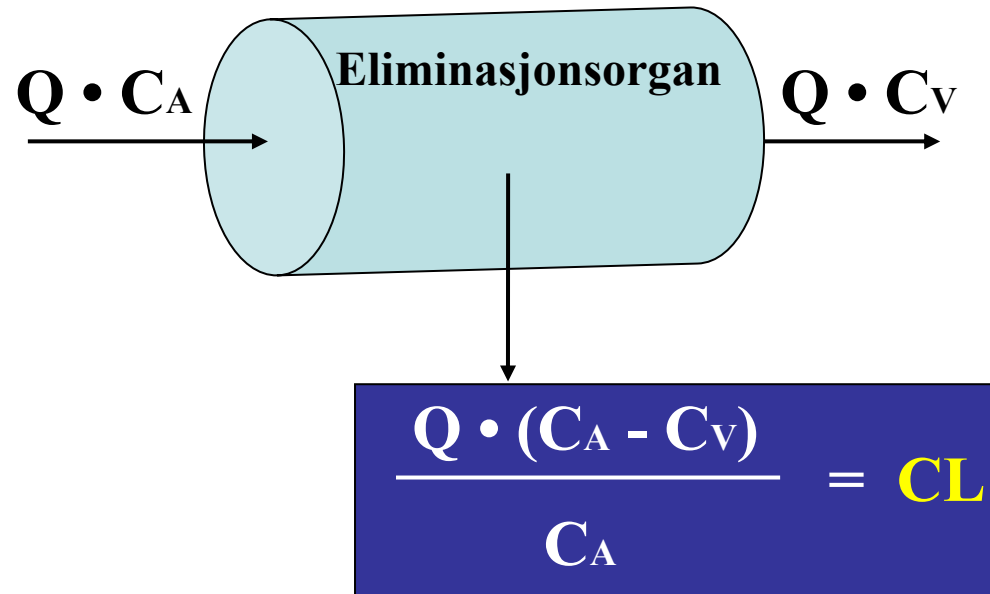
$$\rightarrow (t_{1/2} = \ln 2 \times \frac{V_d}{CL})$$

↑
konstant

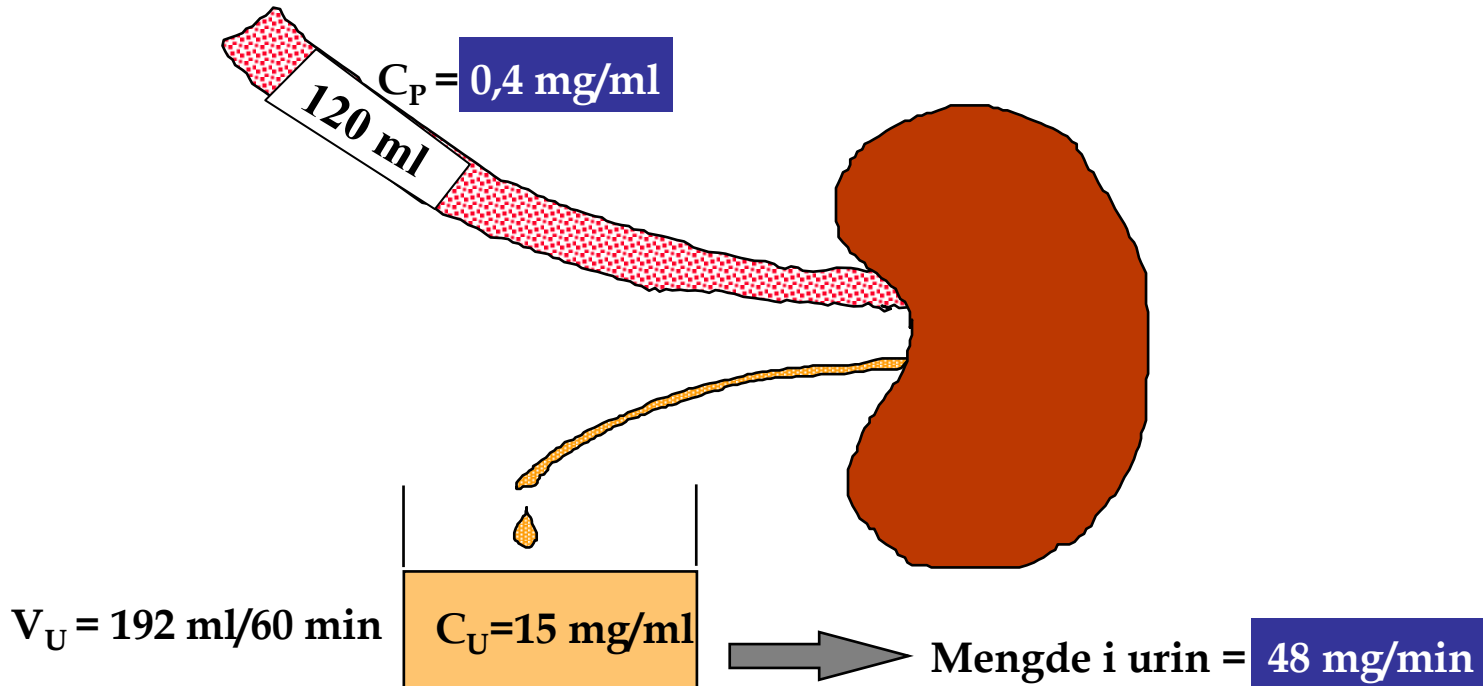
F = biotilgjengelighet
CL = clearance (L/t)
 V_d = distribusjonsvolum (L)
LM = legemiddel



Clearance



Nyreclearance



$$CL = \frac{48 \text{ mg/min}}{0,4 \text{ mg/ml}} = \underline{120 \text{ ml/min}}$$

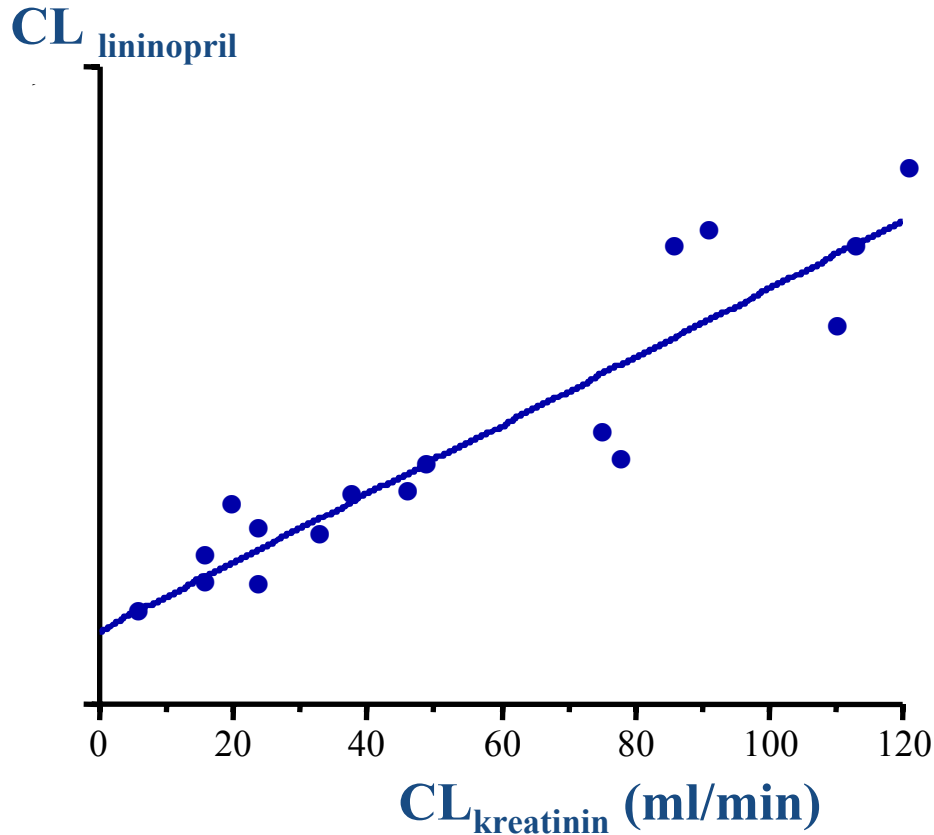
“mengde plasma (mL eller L) som blir totalt rensset for legemiddel pr. tidsenhet (min eller t)”

Clearance (CL)

- **renal**
 - ekskresjon
- **hepatisk**
 - metabolisme
 - ekskresjon
- **totalclearance**
 - renal + hepatisk + ...

Ikke absorbert!

Sammenheng mellom $CL_{\text{kreatinin}}$ og $CL_{\text{lininopril}}$ (Zestril[®])



FK tekst:

**Kreatininclearance
(ml/minutt)**

**Initialdose
(mg/dag)**

70- > 30

5-10

30-10

2,5-5

< 10

2,5

Hemodialyse

2,5

Faktorer som avgjør effektiviteten av eliminasjonen (dvs. CL)

A. hvor mye legemiddel som til enhver tid leveres til eliminerende organer

-> *blodtilførsel til lever (ca. 1,4 l/min) og nyrer (ca. 1,1 l/min)*

(CL kan ikke overstige blodtilførselen!)

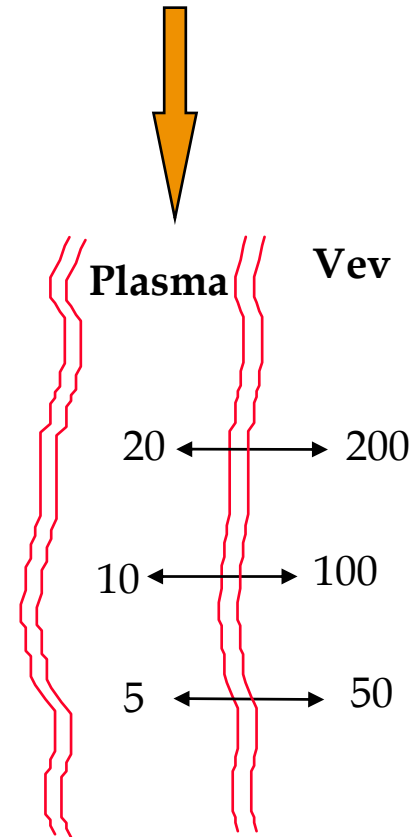
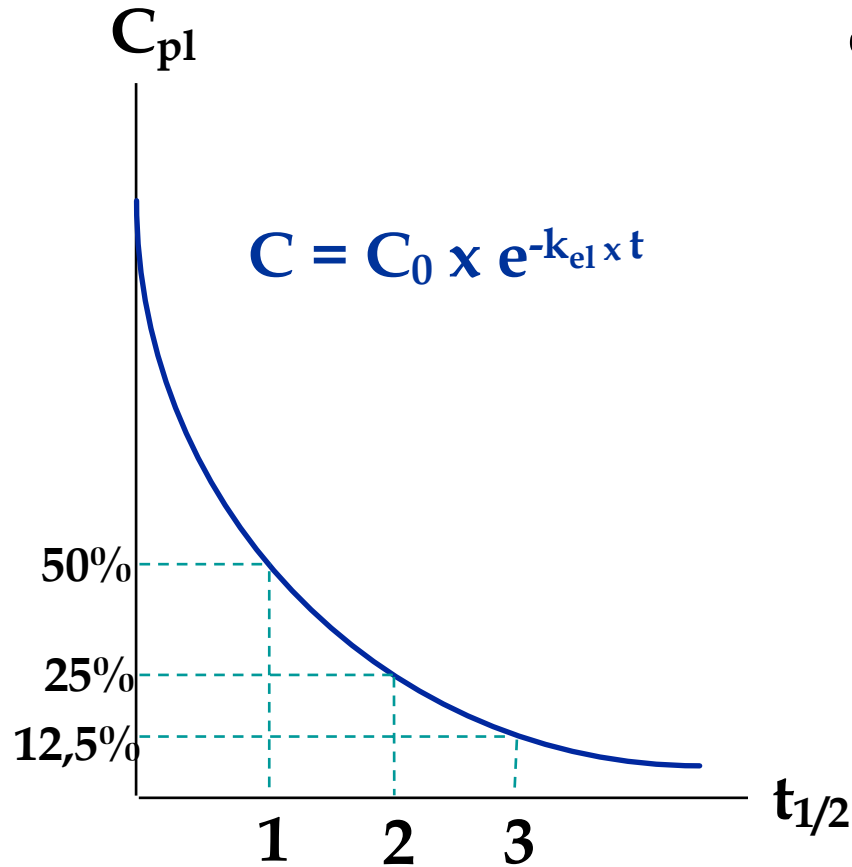
B. i hvilken grad lever og nyrer er i stand til å fjerne legemidlet fra tilført blod

-> *eks. metabolisme-kapasitet
nyrefunksjonen*

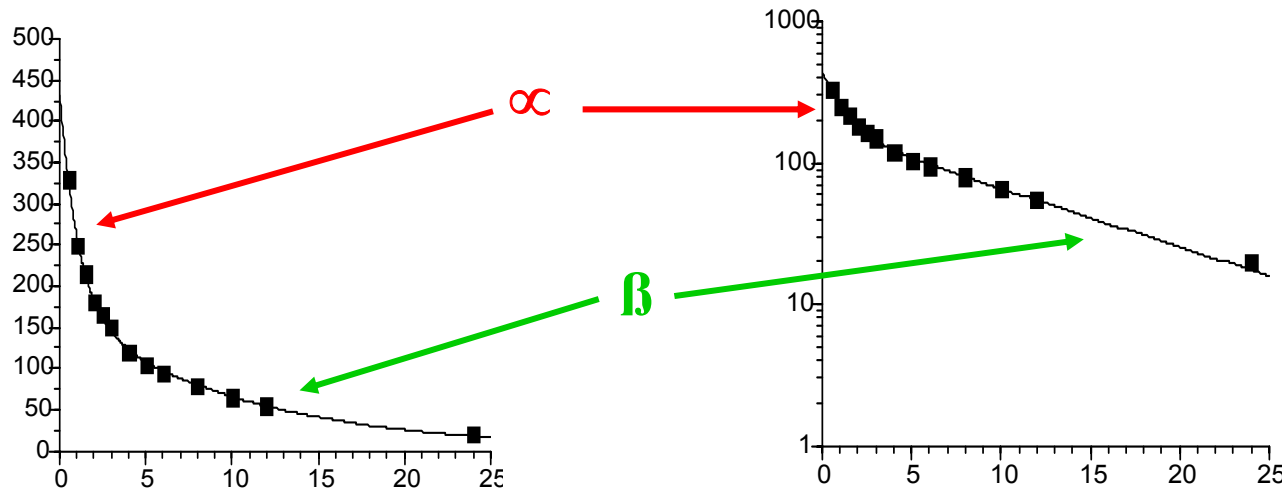
Doseringsregimer

Halveringstid

- 3-5 $t_{1/2}$ før alt legemiddel er elimineret fra plasma/kroppen



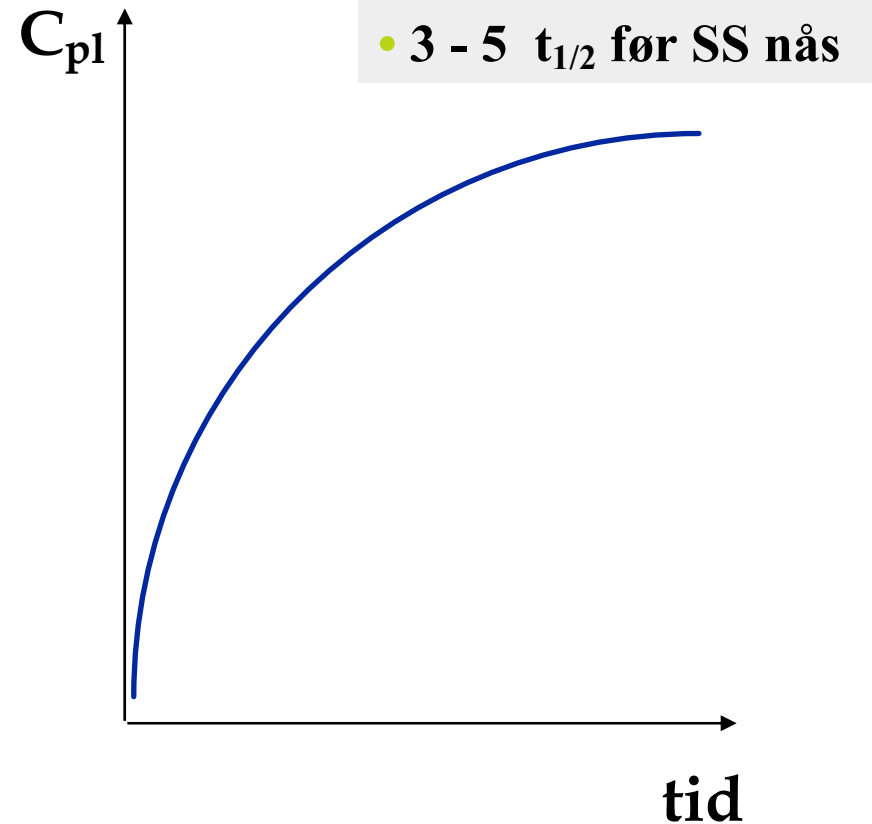
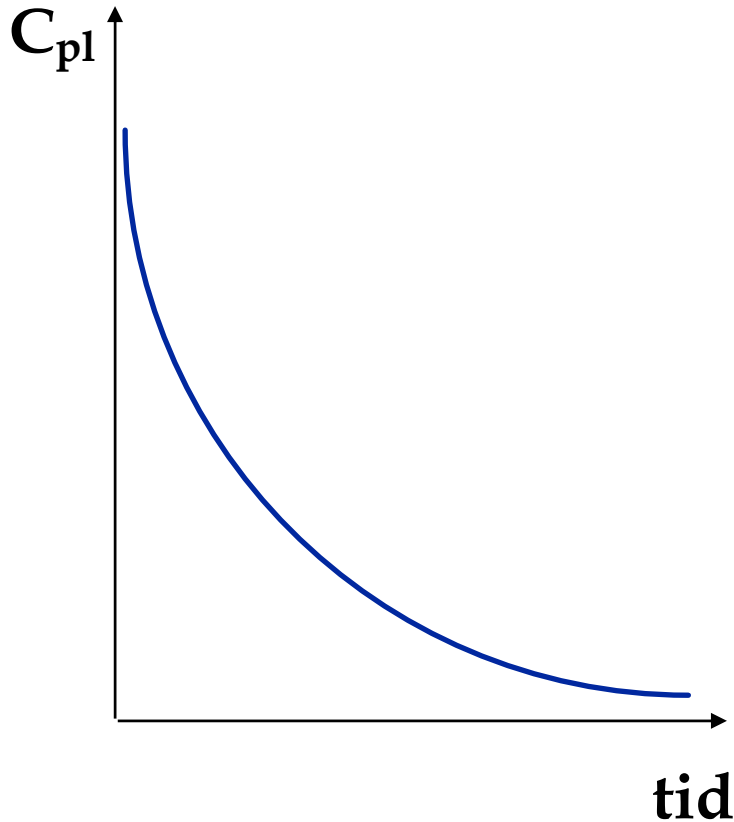
Flere halveringstider



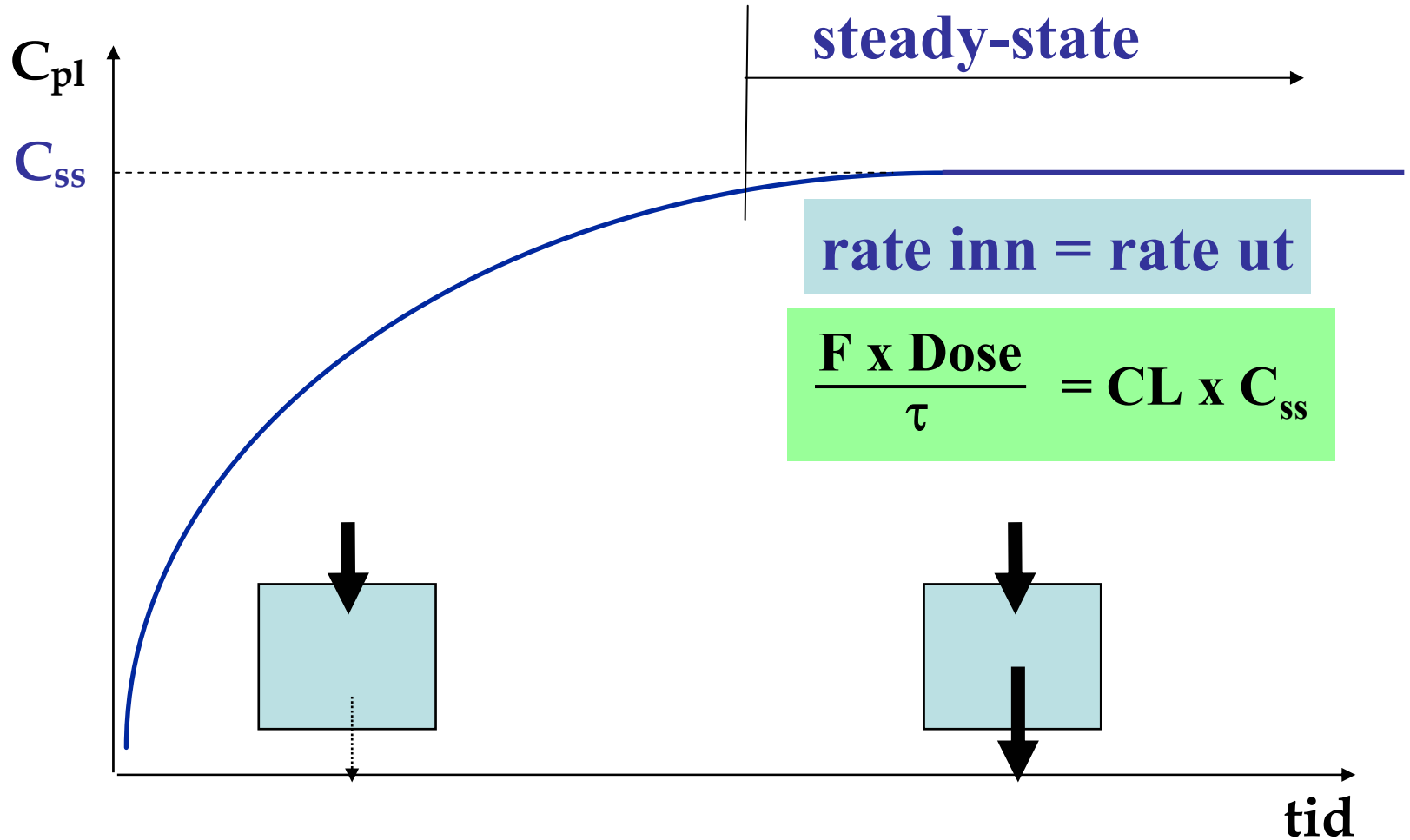
- **1. halveringstid (distribusjonsfase/ α -fase)**
- både distribusjon og eliminasjon
- **2. halveringstid (eliminasjonsfase/ β -fase)**
- eliminasjon

Steady-state (kont. infusjon)

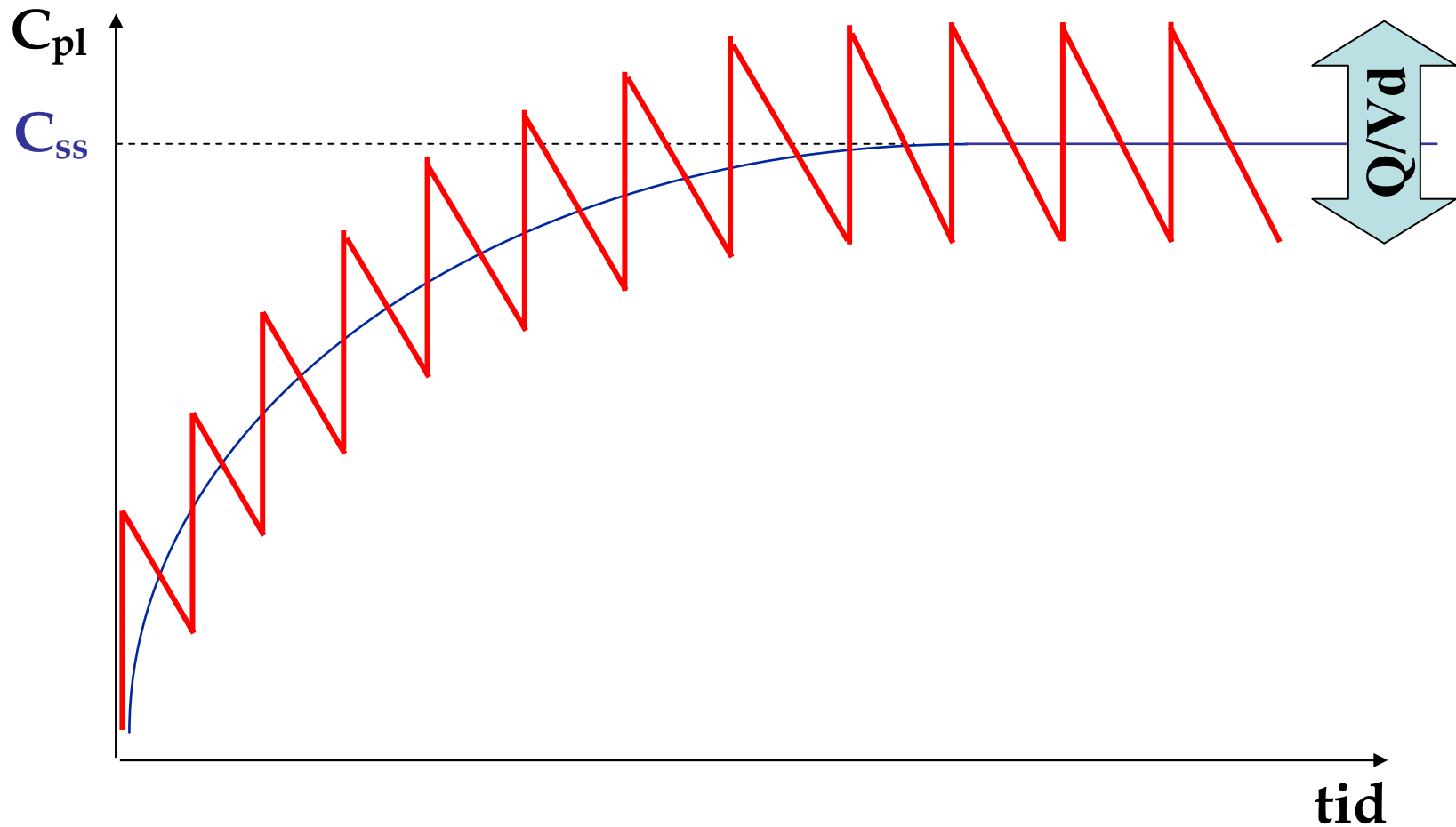
$$C = C_0 \times e^{-k_{el} \times t}$$

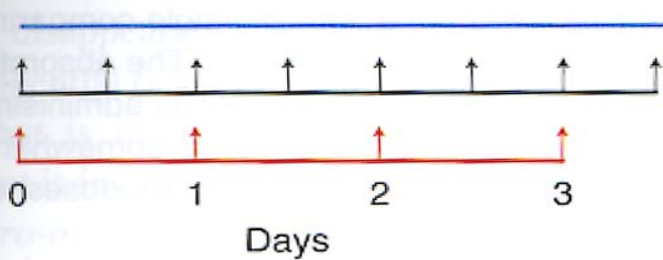
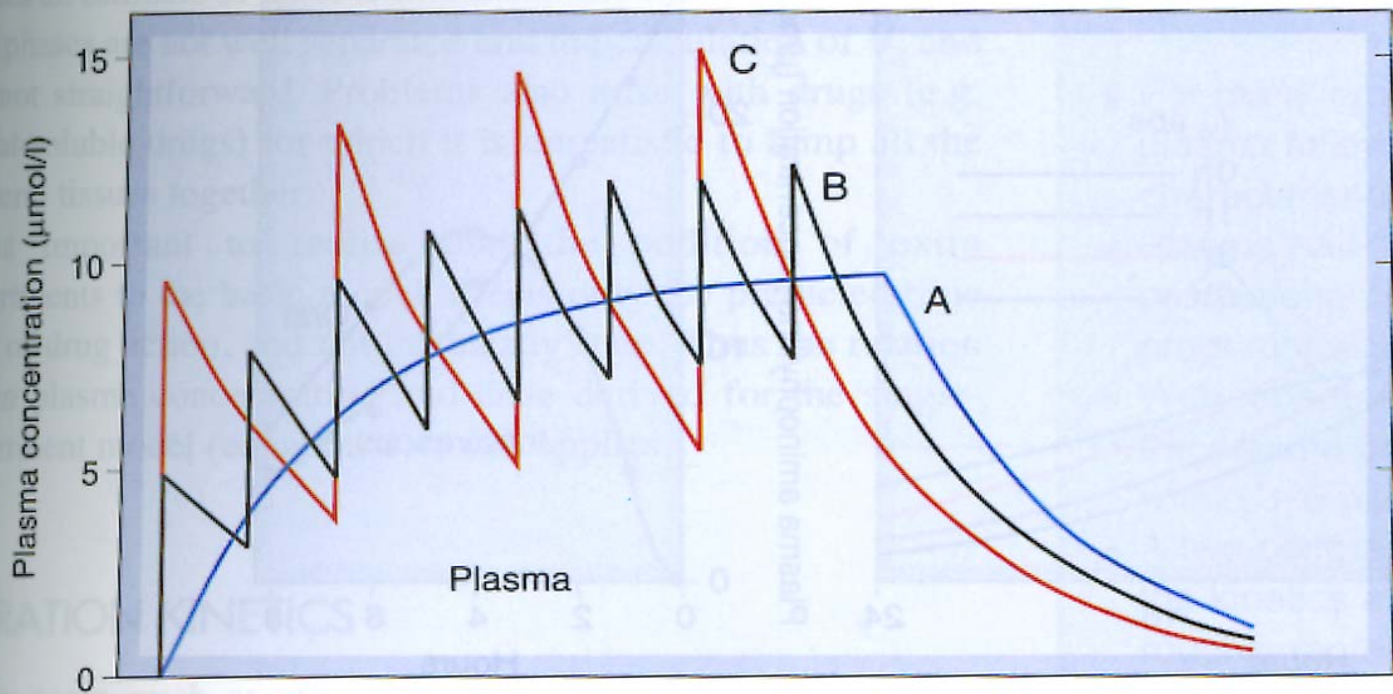


Steady-state (kont. infusjon)



Steady-state (int. infusjon)

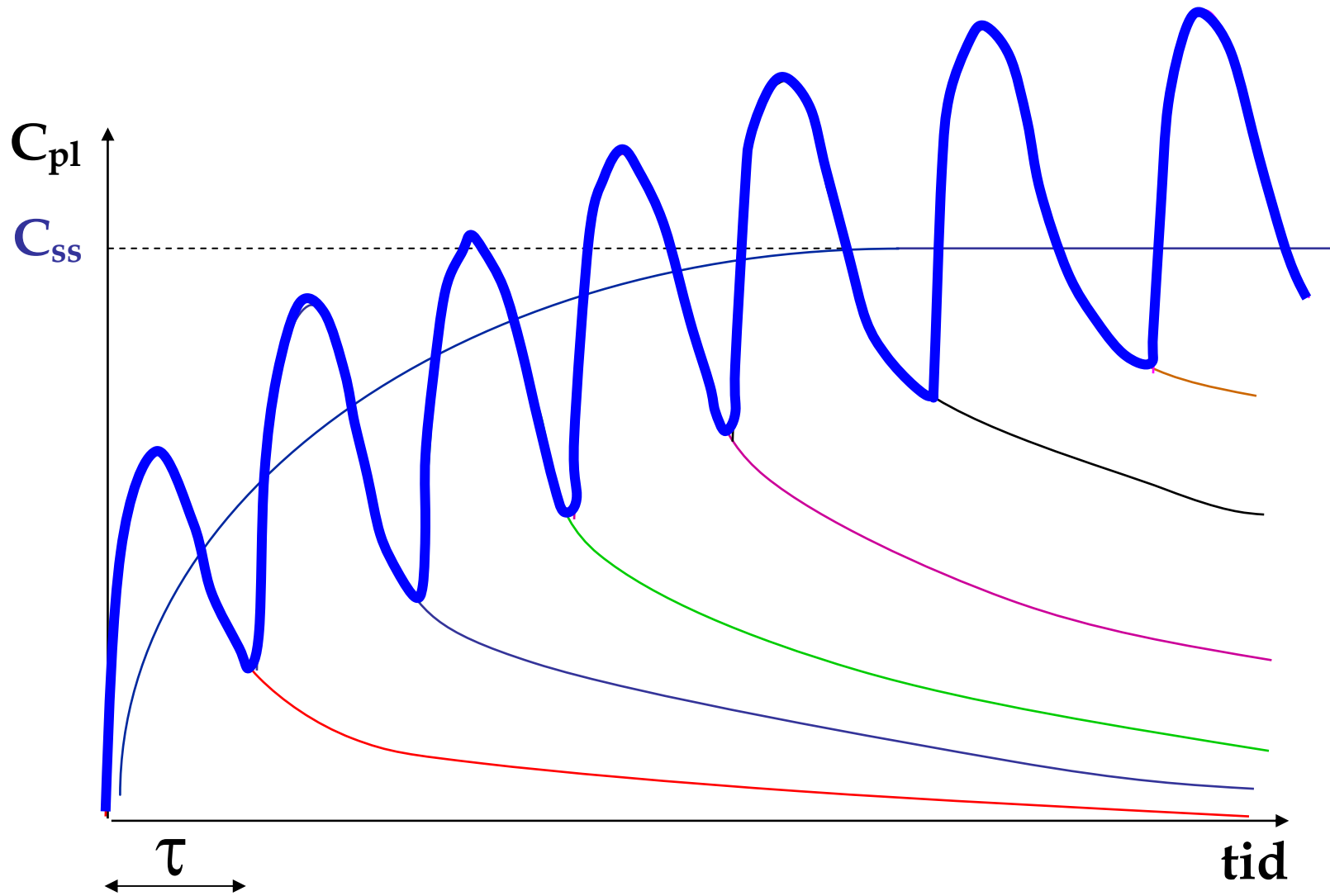




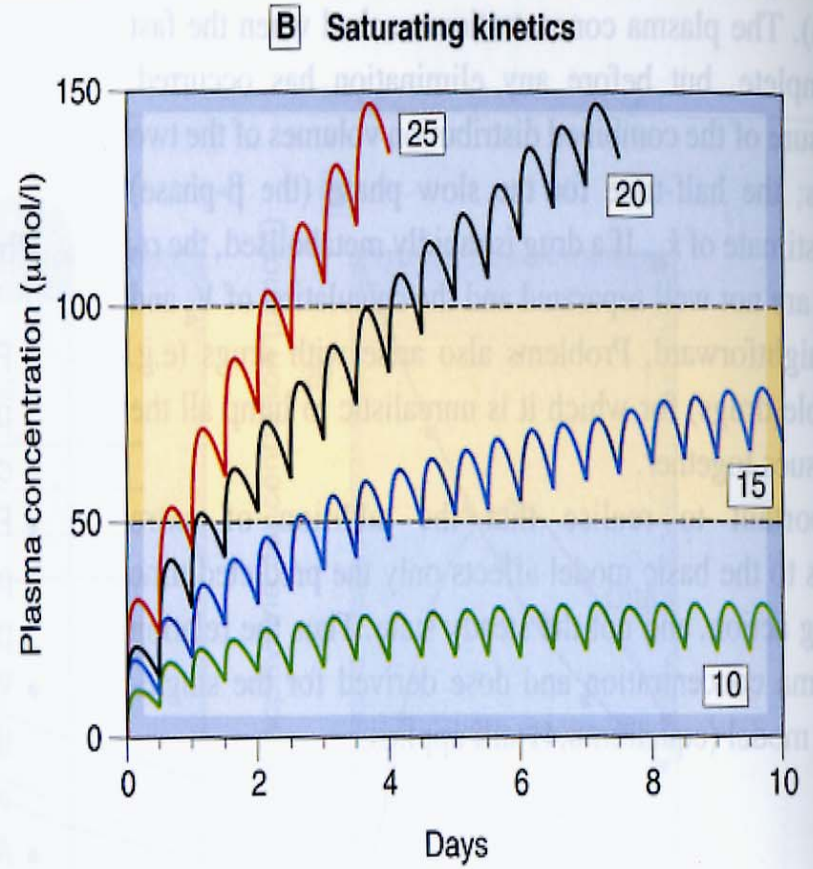
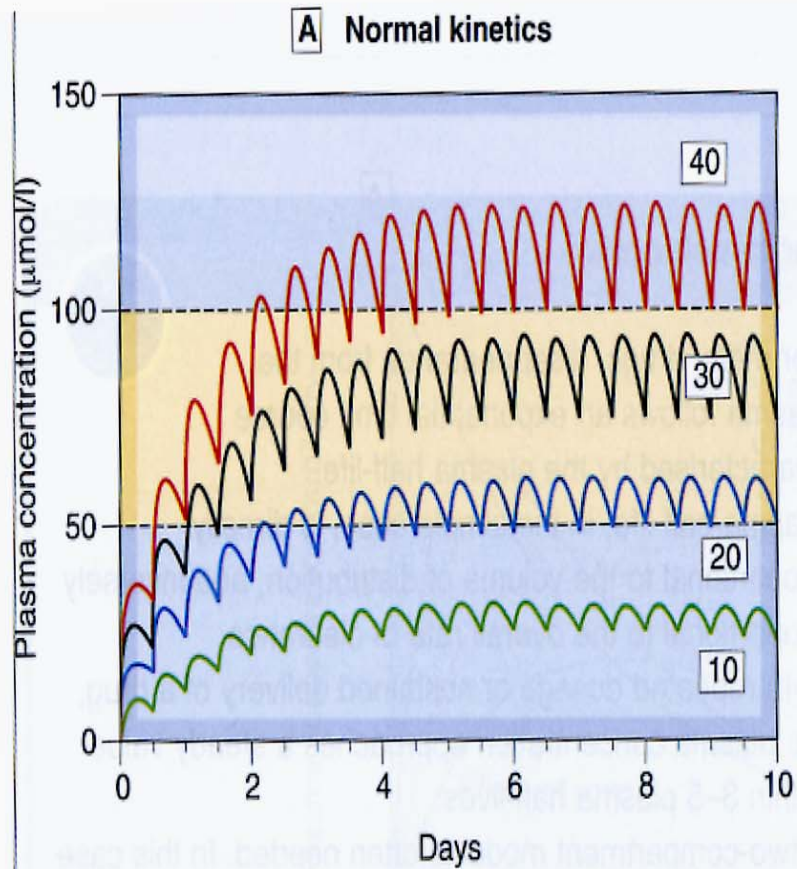
- A. Infusion at 200 $\mu\text{mol/day}$
- B. Injection 100 μmol twice daily
- C Injection 200 μmol once daily

NB! total døgndose er lik

Steady-state (orale doser)



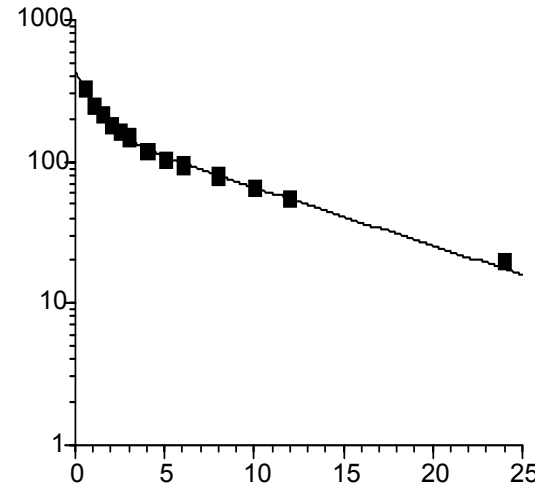
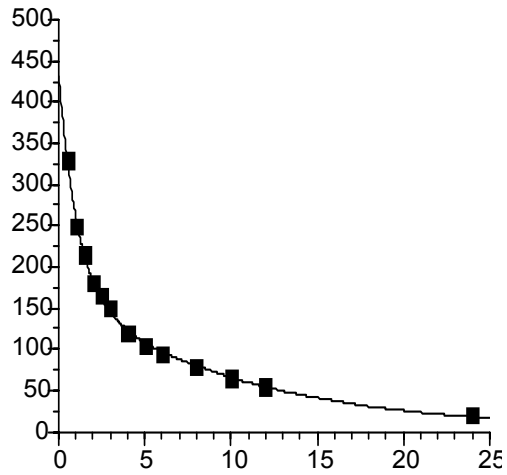
Metningskinetikk



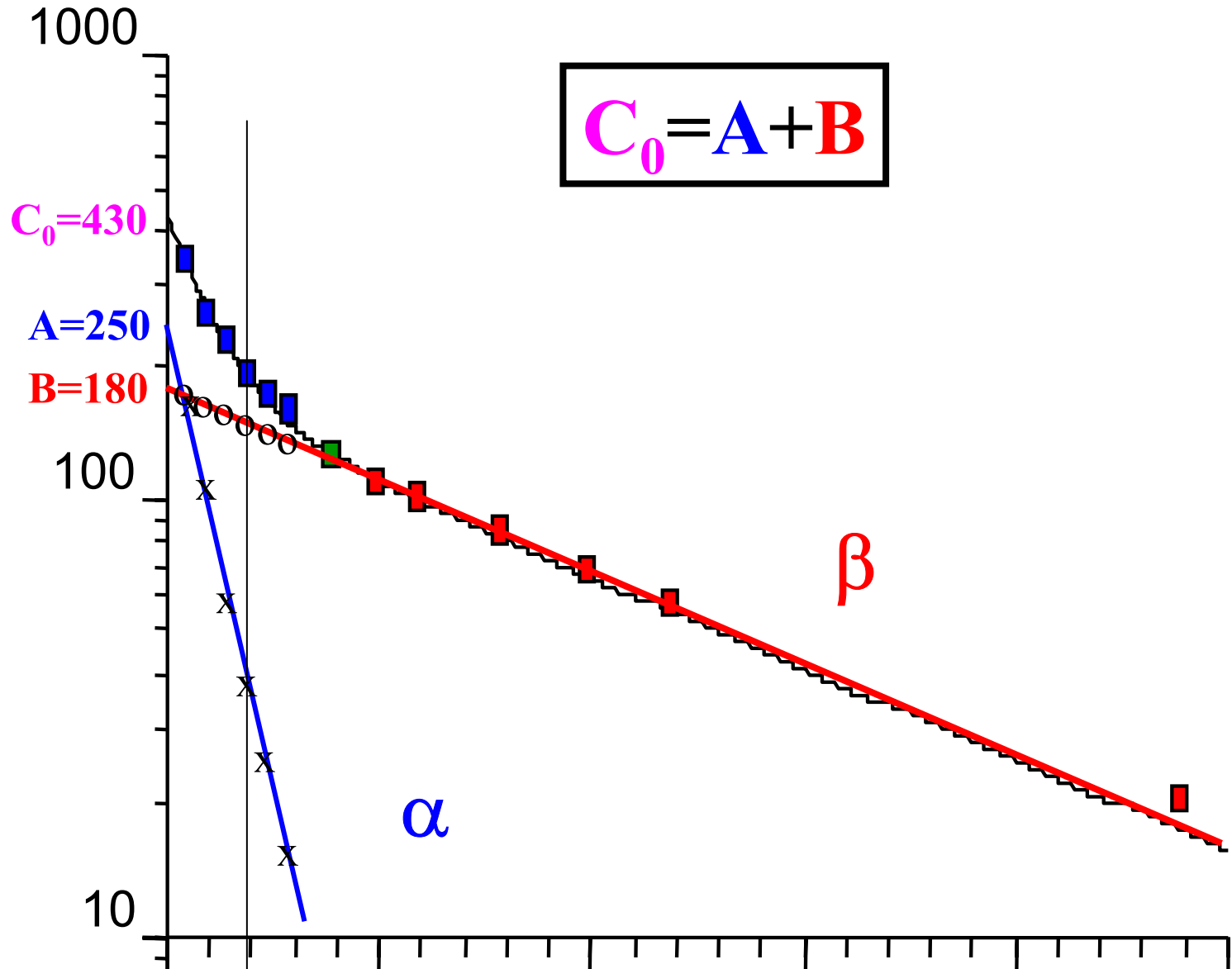
10 Dose (units = $\mu\text{mol/kg}$)

Residualmethoden

Flere halveringstider

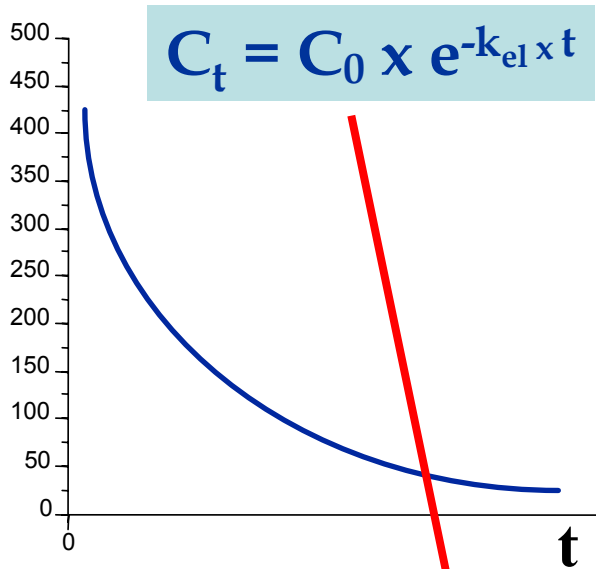


Flere halveringstider

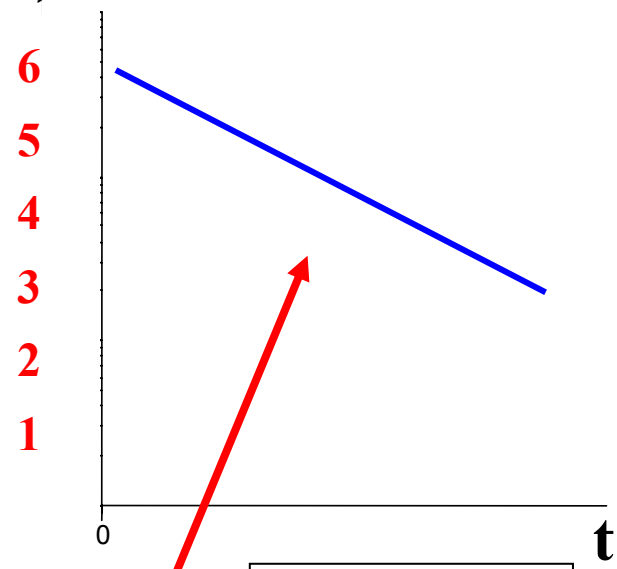


Semilog-plot

Semi-log konvertering



$$C_t = C_0 \times e^{-k_{el} \times t}$$



$$\ln C_t = \ln C_0 - (k_{el} \times t)$$

$$k_{el} = \frac{CL}{Vd}$$

$$\ln C_t = \ln C_0 - \frac{CL}{Vd} \times t$$