

FARMAKOKINETIKA

Tomáš Pruša

Základní koncepce farmakokinetiky

- Každý pacient je odlišný
- Osud látky v organismu je určován
 - Fyzikálně-chemickými vlastnostmi látky
 - Existujícími strukturami v organismu

Základní koncepce farmakokinetiky

- Farmakokinetiku může měnit:
 - nemoc
 - jiná léčiva
 - strava
 - předávkování

Farmakokinetika: CLADME

- C: compliance
- L: liberace
- A: absorpce
- D: distribuce
- M: metabolismus
- E: exkrece

COMPLIANCE

- Pacient bere lék podle preskripce
- Může být 40 %

Definice non-compliance

Nedodržení správného dávkovacího schématu, jehož důsledkem je ohrožení terapeutického výsledku.

Stockwell-Morris Schulz, 1992

Důsledky non-compliance

- Nedostatečná účinnost
- Vyšší morbidita
- Delší hospitalizace
- Vyšší mortalita
- Vyšší náklady

Pravidlo šestin

1/6 - vynikající compliance

1/6 - pravidelně; nedodrží čas

1/6 - pravidelně; vynechá dávku

1/6 - lékové prázdniny po 6 měsících

1/6 - lékové prázdniny po 12 měsících

1/6 - léky vůbec nebo minimálně

Faktory ovlivňující compliance

- 1) typ léčby
- 2) charakteristika pacienta
- 3) typ choroby
- 4) osobnost lékaře

1. Typ léčby

a) Dávkovací režim:

- *Jak často*
- *Kolik léčiv*
- *Léková forma (chuť sirupu, velikost tablet, atd.)*

b) Výskyt nežádoucích účinků

c) Informace v příbalovém letáku

2. Charakteristika pacienta

- Asymptomatická choroba - hypertenze
- Sociální aspekty - blízkost lékárny
 - platba léků
- Děti - formy léků
 - spolupráce s rodiči

3. Typ choroby

- psychiatrické
- revmatické x dysfagie
- angina pectoris

4. Osobnost lékaře

- Osobní zainteresovanost
- Placebo efekt

Nedostatečná compliance - KV léky

- 1) Rebound fenomen při náhlém přerušení
- 2) Nadměrné účinky léku po opětovném zahájení léčby
- 3) Období bez účinného působení léku

Metody pro zlepšení compliance

- 1) zjednodušení dávkování
- 2) výchova pacienta
- 3) kontrolované podání léku

Non-compliance - důkaz měřením hladin léků (farmakokineticky)

žena, 16 let, 60 kg, 167 cm, epilepsie - GM

<i>Datum</i>	<i>Terapie</i>	<i>Hladina</i>	<i>Kompenzace</i>
--------------	----------------	----------------	-------------------

5.8.	Sodanton 300 mg/den	6,3 ug/ml	ne
------	---------------------	-----------	----

6.10.	Sodanton 500 mg/den	6,7 ug/ml	ne
-------	---------------------	-----------	----

15.10.	Sodanton 500 mg/den	31,8 ug/ml	ne
--------	---------------------	------------	----

28.10.	Sodanton 300 mg/den	14,4 ug/ml	ano
--------	---------------------	------------	-----

Non-compliance - důkaz farmakodynamický

Muž, 52 let, 76kg, BMI 25

- Terapie:

betaxolol 1x20mg, amlodipin 1x10mg, trandolapril 1x2mg,
HCHT 1x12,5mg

- TK dlouhodobě: 120-130/76-84 mmHg, puls 60/min
- TK po dlouhodobé kompenzaci: 172/106 mmHg, puls 60/min
- TK kontrolní: 170/110 mmHg, puls 60/min

Non-compliance - důkaz farmakodynamický

Kontrolované měření TK po užití léků v ambulanci:

- Před podáním: TK 172/104 puls 60/min.
- 1 hod po podání: 162/98 60/min.
- 2 hod po podání: 154/92 56/min.
- 3 hod po podání: 144/90 60/min.
- 4 hod po podání: 138/88 60/min.

Compliance

Nestačí, že vše nezbytné učiní lékař. Svým dílem musí přispět rovněž pacient (a ti, kdo o něj pečují). Navíc je třeba k léčbě vytvořit ty nejlepší podmínky.

Hippokrates

LIBERACE

- Léková forma je velmi důležitá
- Léčivo musí být uvolněno z lékové formy, aby se rozpustil a byl vstřebán

Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiv

- Acidobazické vlastnosti:
 - slabé kyseliny a zásady jsou v závislosti na pH prostředí více či méně disociovány
 - čím větší část z celkového množství léčiva se nachází v nedisociované formě, tím je větší rozpustnost léčiva v tucích a tím je rychlejší prostup přes membrány
- Molekulová hmotnost:
 - léčiva s nižší molekulovou hmotností procházejí snadno přes póry v membránách

Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiv

- Hodnota pH prostředí určuje stupeň ionizace podle Hederson-Hesselbachovy rovnice:

$$\log \left(\frac{\text{protonizovaná forma}}{\text{neprotonizovaná forma}} \right) = \text{pK}_a - \text{pH}$$

U kyselin:

Protonizovaná forma = neionizovaná

Neprotonizovaná forma = disociovaná, ionizovaná

U zásad:

protonizovaná forma = ionizovaná

neprotonizovaná forma = nedisociovaná, neionizovaná



PK - ABSORPCE

- lék prochází membránou
- všechny způsoby mimo i.v.
- perfúze a polarita léků jsou klíčové

POLARITA

- Lipofilní léky:
 - procházejí membránou
 - vstupují do CNS
 - špatně se vylučují močí
- Polární léky (hydrofilní):
 - procházejí membránou hůře
 - dobře se vylučují močí

Difúze

Difúze ve vodním prostředí

- Epiteliální rozhraní
 - Projdou malé molekuly vodními póry a molekuly lipofilní látky
- Filtrace
 - Renální exkrece (glomerulární filtrace)
 - Cerebrospinální mok
 - Membrána jaterních sinusoid
- Široké mezibuněčné prostory v kapilárách
 - Výjimka - hematoencefalická bariéra

Difúze

Lipidová difúze

- Koncentrační gradient
 - Snadno: hydrofóbní molekuly (O_2 , N_2 , benzen)
 - Méně snadno: malé nenabitě polární látky (voda, močovina, CO_2)
 - Nепrostupují velké nenabitě látky i ionty s nábojem

Lipidová difúze

- Rychlost difúze je dána Fickovým zákonem:

$$J = \frac{P \times A \times (C_1 - C_2)}{T}$$

- Vztah mezi množstvím látky, které prostoupí za jednotku času membránou a koeficientem permeability (P), plochou (A) a tloušťkou vrstvy (T), přes kterou dochází k přestupu a koncentračním gradientem ($C_1 - C_2$).

Transport

- **Transport přes membrány cestou specifických přenašečů** = transportní proteiny (facilitovaná difúze)
- V hemoencefalické bariéře tyto přenašeče transportují aminokyseliny, odstraňování určitých léčiv s CNS (např. peniciliny)
- V proximálních tubulech ledvin jsou to přenašeče pro slabé kyseliny
- Vstup glukózy do většiny buněk je facilitovaná difúze ovlivněná inzulínem

Transport

Aktivní transportní mechanismy

- Energie
- Přenašečové proteiny
 - Substrátová regulaci
 - Alosterická regulace
- Proti elektrochemickému gradientu
- Transportéry = kariérové proteiny = přenašeče
- Uniport, symport, antiport

Transport

Exocytóza

- Transportních nebo sekreční vezikuly
- Sekrece katecholaminů nebo acetylcholinu

Endocytóza

- Pinocytóza
 - Receptory zprostředkovaná endocytóza
 - Léčiva s mimořádně velkou molekulou
 - Ohraničení extracelulárního materiálu do membránových vezikul
 - Důležité pro polypeptidy
- Fagocytóza
 - Velké částice (baktérie, buněčné zbytky)

DISTRIBUCE

- Rozdělení léčiva z krevního řečiště do jednoho nebo více kompartmentů
- Kompartmenty do nichž léčivo proniká
= Distribuční prostor
- Míra kapacity distribučního prostoru
= Distribuční objem

DISTRIBUCE

- Distribuční objem
 - Distribuční objem je objem, ve kterém by se muselo léčivo přítomné v těle homogenně rozptýlit (rozpustit), aby bylo dosaženo stejné koncentrace léčiva jako v krvi.

Vd - faktory

- Dehydratace/edémy
- Enterohepatální cyklus
- Těhotenství
- Předávkování

Albumin a vazba léků

- Albumin váže kyselé látky
(fenytoin, kyselina valproová)
- Změny ve vazebnosti
 - koncentrace albuminu
 - vazebná aktivita
 - léková interakce

Význam vazby na bílkoviny

- Vázaná látka je inaktivní
- Existuje rovnováha mezi vázanou a nevázanou (aktivní) látkou
- Změny v poměru vázané a nevázané látky mohou vést ke změnám účinnosti léku

Rozdíly ve vazbě na transportní proteiny

léčivo	% vázaného léčiva
kofein	10
digoxin	23
gentamycin	50
teofylin	15
fenytoin	87
diazepam	96
warfarin	>99

Snížení vazebnosti na albumin

- Cirhóza
- Chronické renální selhání
- Nefrotický syndrom
- Malnutrice
- Kritické stavy
- Chirurgické zákroky
- Maligní onemocnění

Eliminace

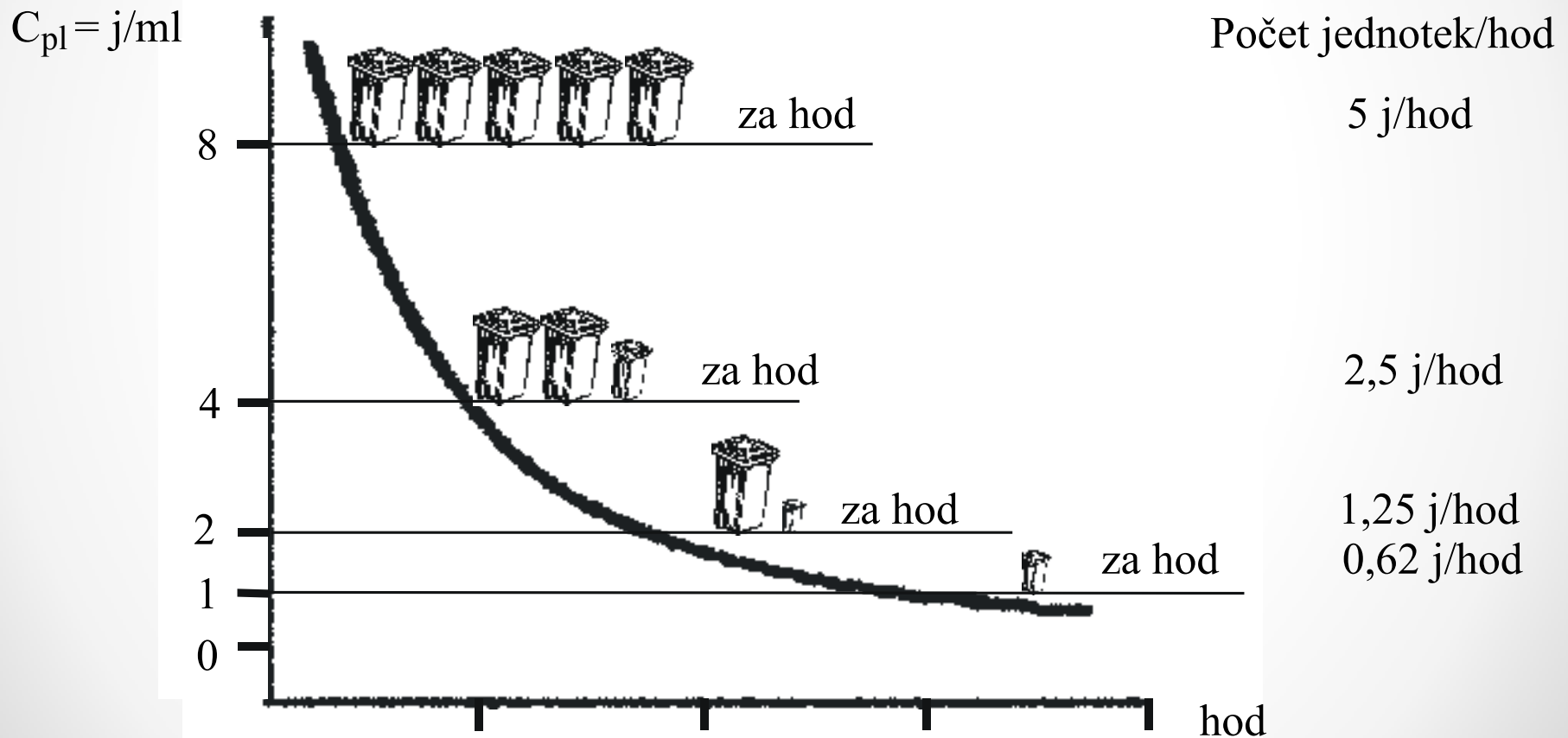
Metabolismus (biotransformace) + exkrece

Ovlivnění:

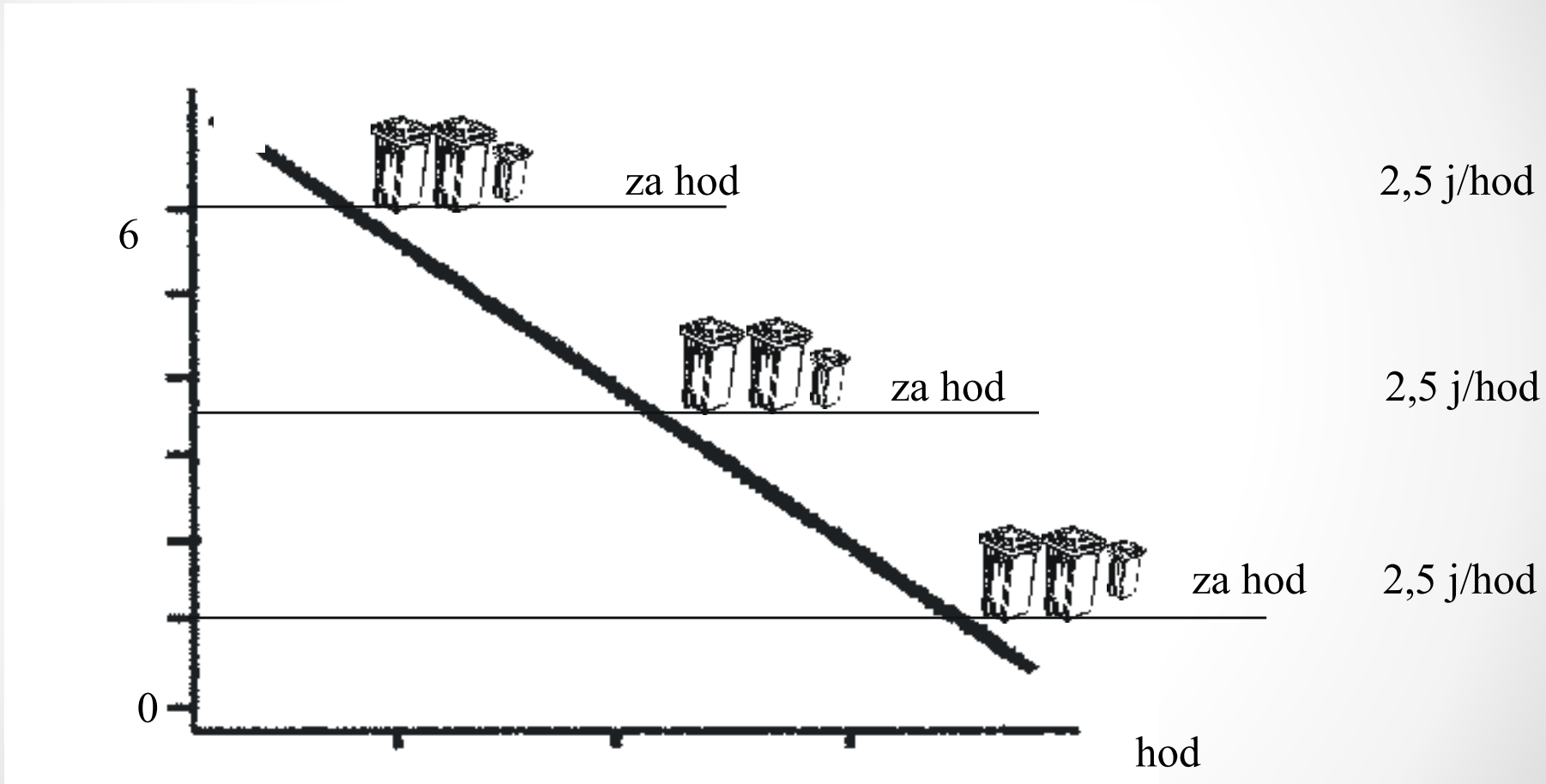
- funkce jater
- funkce ledvin
- vazba na plasmatické bílkoviny

Rychlost eliminace

Eliminace 1. řádu (závisí na C_{pl} eliminované látky), uplatňuje se u většiny léků



Eliminace 0. řádu (nezávisí na C_{pl} eliminované látky) u etanolu a u vyšších dávek fenytoinu, teofylinu a salicylátů.



Eliminace - biol.poločas ($t_{1/2}$)

Definice: čas, za který klesne koncentrace na polovinu

Použití:

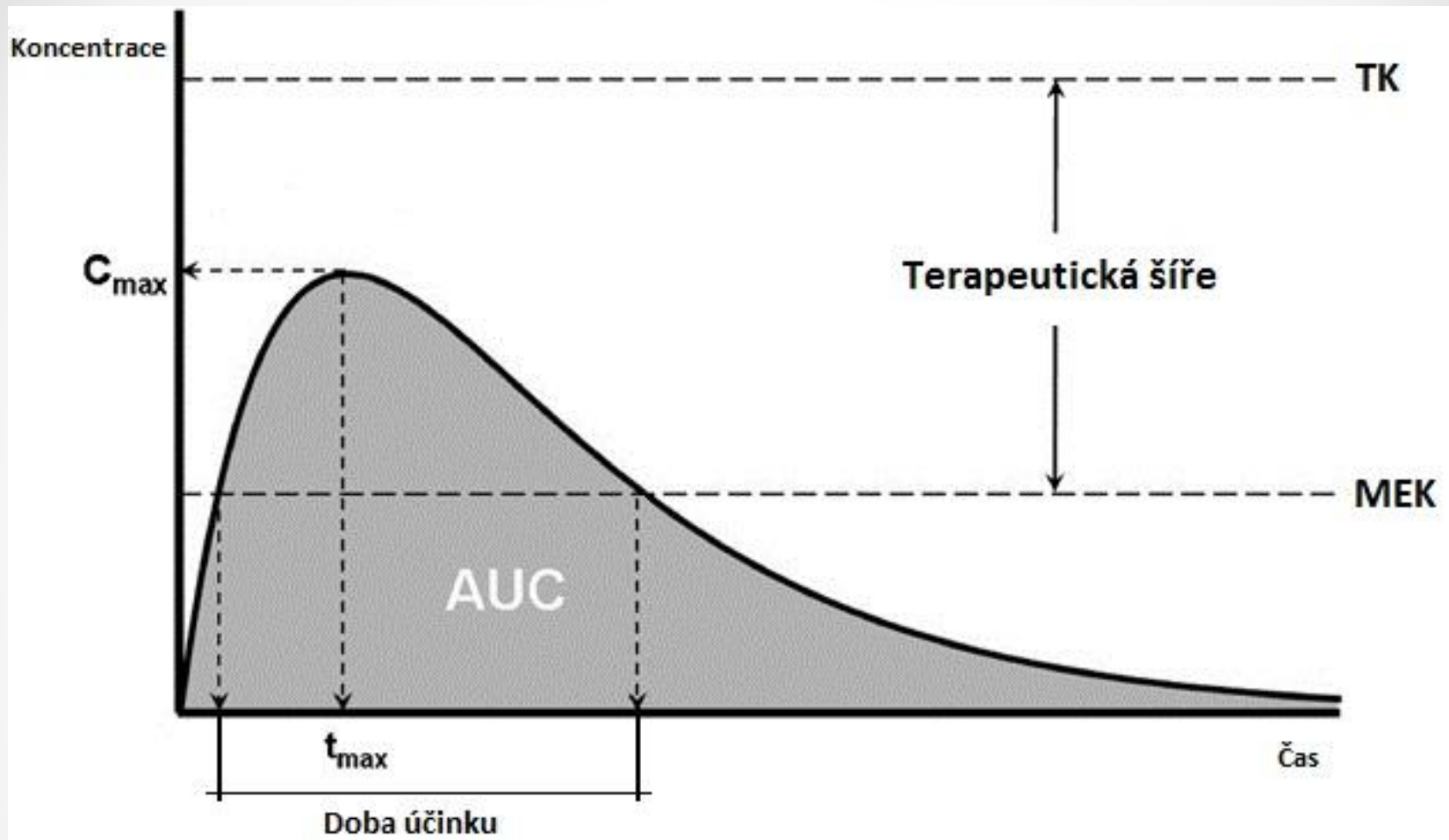
- dávkovací interval
- výpočet steady-state (ustálený stav) nebo celkové eliminace

Rychlost eliminace

- Eliminace I.řádu:
 - u většiny léků
 - rychlost eliminace je závislá na plazmatické koncentraci
 - čím vyšší je plazmatická koncentrace, tím větší množství léčiva je eliminováno za jednotku času

Rychlost eliminace

- Eliminace 0.řádu:
 - alkohol, vysoké koncentrace fenytoinu, teofylinu, acylpyrinu
 - stále stejnou rychlostí bez ohledu na výši plazmatické koncentrace
 - projev saturace eliminačních mechanismů

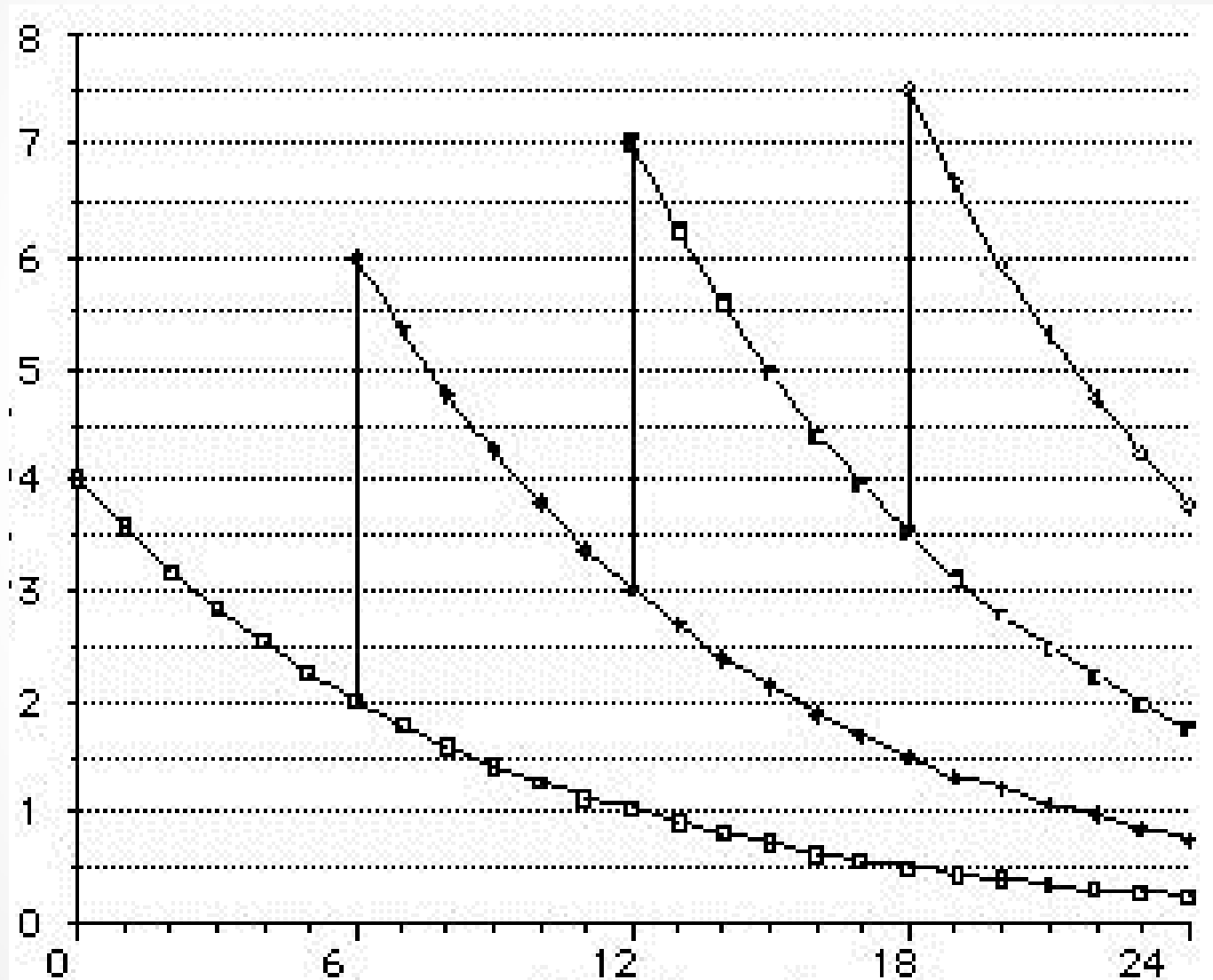


AUC – Plocha pod křivkou

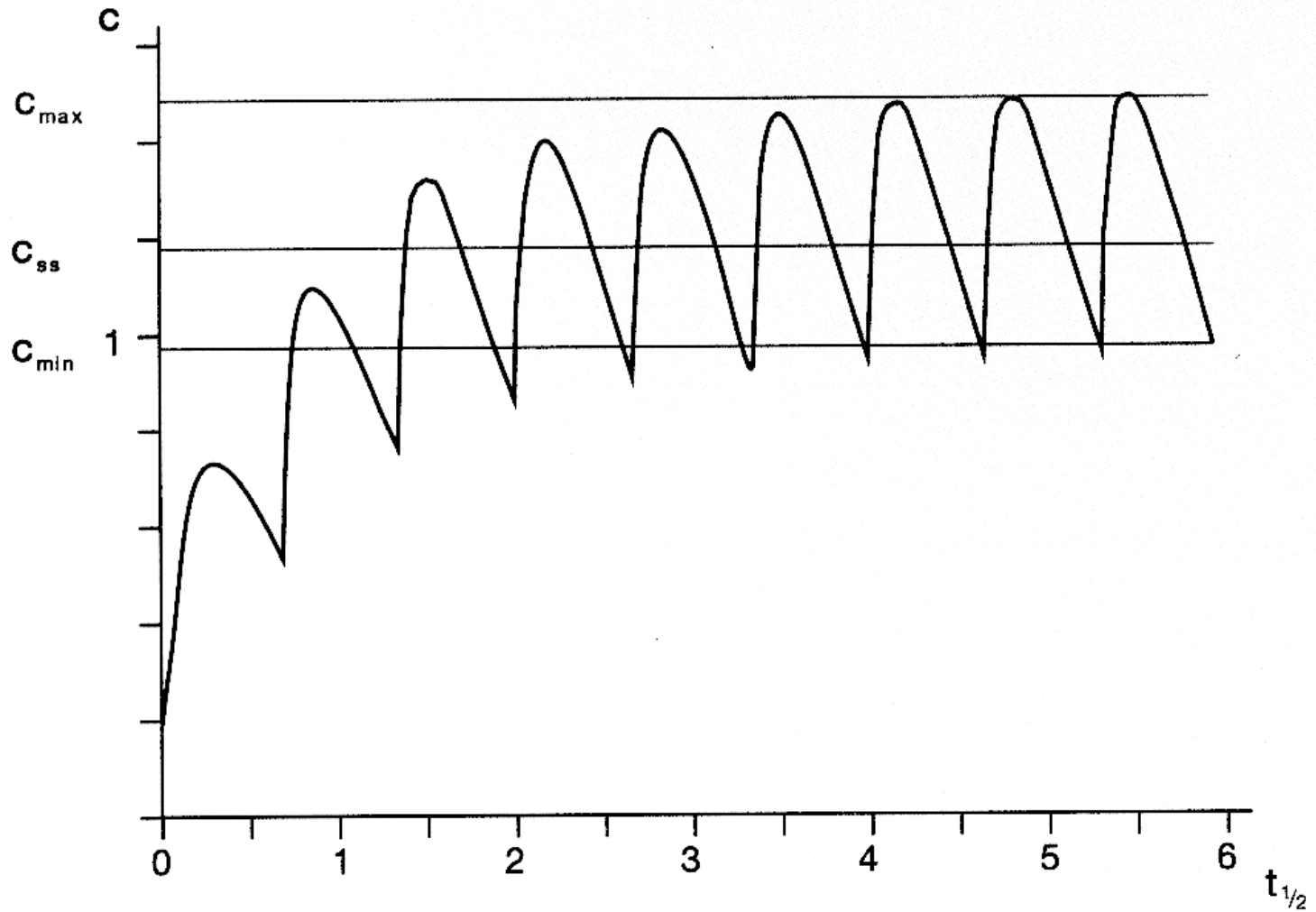
MEK – Minimální efektivní koncentrace

TC – Toxická koncentrace

Opakované podání - intravenózně



Opakované podání – per os



Příklady

Příklad č. 1

Verapamil a fenytoin jsou eliminovány biodegradací v játrech. Clearance verapamilu (1,5 l/min) je přibližně stejná jako průtok krve játry, zatímco clearance fenytoinu (0,1 l/min) je podstatně nižší. Jaký typ interakce je možno předpovědět, jestliže s těmito farmaky bude podán rifampicin?

- a. Cl verapamilu se zvýší, Cl fenytoinu se sníží
- b. Cl verapamilu se sníží, Cl fenytoinu se zvýší
- c. Cl verapamilu zůstane nezměněna, clearance fenytoinu se zvýší
- d. Cl fenytoinu zůstane stejná, clearance verapamilu se zvýší



Příklad č. 1

- Verapamil je extrahován z portální krve a metabolizován tak rychle, že jeho eliminace je limitována pouze rychlostí, s jakou je verapamil portální krví do jater dodáván, tj. průtokem krve játry.
- To neplatí pro fenytoin, který je extrahován a metabolizován podstatně méně. Jeho eliminace je limitována rychlostí metabolismu (clearance je mnohem nižší, nežli průtok krve játry).
- Jestliže se rychlost metabolismu fenytoinu zvýší vlivem indukce jaterních enzymů po podání rifampicinu, zvýší se clearance.
- Neplatí to pro verapamil, jelikož průtok krve játry jako limitující faktor zůstává stejný.



Příklad č. 2

Gentamicin je dospělým nemocným obvykle podáván třikrát denně v dávce 80 mg, aby byla vrcholová plazmatická koncentrace v rozsahu terapeutického okna ($c_{\max} = 5 \text{ mg/l}$).

Eliminace gentamicinu probíhá téměř výhradně glomerulární filtrací. Hodnota plazmatické clearance gentamicinu u dospělých s normální funkcí ledvin je 5,4 l/h. U nemocného dosahuje clearance kreatininu pouze 1/3 normální hodnoty.

Jaké dávkovací schéma gentamicinu u tohoto nemocného navrhnete?



Příklad č. 2

- Je – li lék vylučován výhradně glomerulární filtrací a je – li u nemocného clearance snížena na $1/3$, pak je i celková clearnace snížena na $1/3$ a celková denní dávka léku by měla být snížena na $1/3$.
- To je možné provést snížením jednorázové dávky na $1/3$ při nezměněném dávkovacím intervalu (27 mg třikrát denně).
- Alternativně lze snížit jednorázovou dávku méně (na polovinu) a prodloužit dávkovací interval (na 12 h).
- Druhé řešení je u gentamicinu výhodnější, protože je dosaženo vyššího rozdílu mezi vrcholovou a dolní koncentrací.

Příklad č. 3

Zdravý dobrovolník se účastní klinického zkoušení nového léku. U tohoto dobrovolníka V_d léku dosahuje 80 l a clearance 1,2 l/h.

Jaká bude přibližná hodnota $t_{1/2}$?

Příklad č. 3

- $t_{1/2} = (0,693 \times V_d) / Cl$
- $t_{1/2} = (0,693 \times 80) / 1,2 \text{ (l/hod)} = 46,2 \text{ h}$