

kinetiku léčiv v organismu (např. pro možnost navodit přechodné koncentrování účinné látky ve žlučových cestách).

2.3.2.4. VYLUČOVÁNÍ LÉČIV SLINAMI, POTE M, MLÉKEM

(viz 2.1.2.5.)

Možnými mechanizmy transportu přes tyto vylučovací bariéry je jednak lipofilní pasivní difuze (všechny tyto exkreční produkty mají pH na kyselé straně: z krevní plazmy do nich tedy difuzí přecházejí především slabé zásady) a jednak aktivní transport.

Zvážení, které látky přecházejí do mléka (např. antibiotika tetracyklinové řady), je samozřejmě opodstatněné z hlediska možného ovlivnění (ohrožení) kojence. Vylučování potem má význam u látek, které mohou ovlivňovat zabarvení nebo pach potu (např. vitamin B). V tomto smyslu je vhodné předem upozornit léčeného. Vylučování slinami (např. soli lithia v psychotropních indikacích) má význam především diagnostický, konkrétně při monitorování hladin léčiv v organismu (viz kapitolu 4.1.) jsou sliny dobře dostupným biologickým materiálem pro stanovení obsahu takto vylučované látky.

Otázky IX

2.4. FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY

Pro určení správné dávky léčiva a správné frekvence (častosti) jeho podávání je třeba promítnout jednotlivé mechanizmy jeho osudu v organismu do časových souvislostí (farmakokinetika v užším smyslu = biodistribuce a bioeliminace léčiva v čase). Pro tyto úvahy by bylo samozřejmě ideální znát časový průběh koncentrací farmakodynamicky účinné látky v jednotlivých tkáních organismu, včetně místa účinku. To je ovšem jak z etických, tak i z praktických důvodů nemožné. Jsme proto odkázáni na určité odhady pomocí matematických aproximací (vypočítávání přibližných hodnot). Jejich přesnost je samozřejmě omezena a to jednak tím, že většina léčiv se v různých částech organismu distribuje nerovnoměrně a jednak tím, že principem každého modelování je určitá míra zjednodušování. Při farmakokinetických aproximativních výpočtech se opíráme o koncentrace léčiv (nebo o koncentrace jejich metabolitů) v relativně dostupných oddílech organismu (dostupných pro analytické stanovení látek), tzn. opíráme se konkrétně o hladiny v krvi, eventuálně o hladiny ve vylučovaných exkretech (nejčastěji v moči, v určitých případech ve slinách). Na jejich základě pak pomocí matematických pravděpodobnostních modelů odhadujeme charakter chování daného konkrétního léčiva v celém organismu. Ve většině případů můžeme přitom vycházet z předpokladu, že existuje vztah mezi hladinami látky v analyzovaném (tj. dostupném) oddílu organismu na jedné straně a jejími hladinami v blízkosti místa farmakodynamického účinku na straně druhé. Dalším předpokladem tohoto případu je „do jisté míry“ přímý vztah mezi analyzovanými hladinami léčiva a intenzitou jeho farmakodynamického účinku. U většiny léčiv lze tuto přímou úměru skutečně popsat. U menšího procenta léčiv jsou tyto vztahy (koncentrace v krvi / intenzita farmakodynamického účinku) komplikovanější a to díky buď tomu, že se vzájemně překrývají několik farmakokinetických mechanismů anebo díky tomu, že se vzájemně překrývají farmakodynamické efekty dané jedné látky.

Otázky X

2.4.1. Farmakokinetické kompartmenty

V soudobých farmakokinetických úvahách je nejpoužívanější biologicko-matematickou modelovací technikou tzv. „kompartimentová analýza“. Farmakokinetický kompartment (kompartiment = oddíl organismu) lze přitom zjednodušeně definovat jako jednotku, zahrnující všechna ta prostředí organismu, v nichž se nalézá daná látka ve stejné koncentraci. Vstupy a výstupy léčiva do kompartmentu a z kompartmentu jsou vyjadřovány příslušnými rychlostními konstantami. Protože kompartmentová metoda se snaží matematicky postihnout průběh celého osudu léčiva v organismu, jde o vypočítávání:

- rychlostní konstanty absorpční, vyjadřující rychlost přesunu léčiva z místa podání do centrálního distribučního kompartmentu (reprezentovaného krví + eventuálně těmi tkáněmi, které jsou velmi intenzivně prokrvovány),
- rychlostních konstant přesunu z centrálního kompartmentu do periferních kompartmentů,
- rychlostních konstant přesunu zpět z periferních kompartmentů do centrálního kompartmentu,
- rychlostní konstanty eliminační.

Nejjednodušší situací je případ, kdy je možno farmakokinetiku určité látky pokrýt představou jedno-kompartimentového modelu. Ten reprezentuje farmakokinetiku těch látek, které se rychle a relativně rovnoměrně rozdělí prakticky do celého organismu a jejichž průběh koncentračních změn v krevní plazmě a v mimocévních prostorách je podobný. Nejobvyklejší situací je však model dvou-kompartimentový (obr. 8), který reprezentuje rozdílnou distribuci látky mezi krví a periferními kompartmenty s tím, že bioeliminační proces probíhá z centrálního distribučního kompartmentu, tj. z krve.

Jak již bylo uvedeno, jako podklad pro vypočítávání farmakokinetických ukazatelů slouží časový průběh hladin léčiva v krevní plazmě. Jeho proporce jsou samozřejmě rozdílné, jestliže je lék podán přímo do krevního oběhu anebo jestliže se látka dostává do krve postupně vstřebáváním z některého z možných míst podání. V případě, že je látka injekčně vpravena přímo do krve, je její plazmatická koncentrace (obr. 9) výsledkem pouze jednak její distribuce mimo cévní systém, jednak jejích vazeb v organismu a jednak její bioeliminace. Koncentrační křivka má tedy sestupný charakter. V případě, že se léčivo dostává do krve vstřebáváním z místa podání, má plazmatická křivka (obr. 10) jednak úsek „invazivní“ (v něm převažuje proces vstřebávání), jednak úsek vyrovnané hladiny (tzv. „steady state“ fáze, v níž se překrývá děj vstřebávání s biodistribucí léčiva a s jeho bioeliminací) a jednak úsek eliminační (v němž převažuje biotransformace a vylučování léčiva).

Otázky XI

2.4.1.1 FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY PŘI INTRAVENOZNÍM PODÁNÍ LÉKU:

V případě podání léčiva přímo do krevního oběhu (obvykle podání intravenozní, výjimečně intraarteriální) je možno stanovit:

- odhad distribučního objemu léčiva,
- bioeliminační ukazatele léčiva:
 - eliminační konstantu a biologický poločas,
 - clearance.

ad a) Distribuční objem látky (V_d)

V_d se určuje z podílu mezi množstvím nitrožilně podané látky a množstvím stanoveným v krevní plazmě a to v době (2 - 5 minut po nitrožilní aplikaci), kdy je látka již relativně rovnoměrně rozptýlena v organismu a kdy se však ještě neuplatňují bioeliminační děje. Takto stanovený

distribuční objem není sice zpravidla konkrétním tělesným prostorem, ve kterém je látka distribuována, umožňuje však dvě přibližné úvahy:

- V případě, že se V_d blíží některému z objemů, které určují rozdělení vodných fází v různých prostředích organismu (viz 2.2.1.), je možno usuzovat, že se látka distribuje zdánlivě pouze v daném vodném prostředí organismu (intracelulárně, extracelulárně, nebo ve veškeré vodě organismu). Např. jestliže je u léčiva typu náhražky krevní plazmy (u dextransu) stanoven V_d o velikosti 4 litry, je jasné, že distribuce látky se uskutečňuje jen do krevního řečiště.

- V případě, že V_d je vyšší, než objem tělních tekutin, jde o látku s určitou, různě velkou transportní vazebností. Tzn. čím je V_d vyšší, tím lze předpokládat větší látkovou depotizaci (skladování) někde v organismu. Např. pro digitoxin, u něhož existuje velká vazebnost na bílkoviny tkání, bývá stanoven velký distribuční objem, který dokonce mnohonásobně převyšuje reálný objem celého organismu.

ad b) Bioeliminační ukazatelé látky:

ba) Eliminační konstanta a eliminační poločas se určují z charakteru postupného poklesu křivky koncentrace léčiva v krevní plazmě. Oba tyto parametry se dají jeden z druhého vypočítat.

Bioeliminace může mít přitom charakter „přímkový“ nebo charakter „semilogaritmický“.

Přímkový průběh poklesu plazmatických hladin látky je možno v tomto případě graficky (obr. 11) vyjádřit aritmetickými stupnicemi (aritmetická škála koncentrace léčiva v krevní plazmě / aritmetická škála průběhu času). Matematicky jde o kinetiku 0. řádu, která reprezentuje stále stejnou rychlost děje bez závislosti na koncentraci látky v daném systému (příkladem může být stále stejné obsazování biotransformačních míst při bioeliminaci etylalkoholu). Naproti tomu jestliže pokles koncentrační křivky léčiva v centrálním kompartmentu (v krvi) je rozložitelný nejméně do dvou dějů (nejprve převládá proces biodistribuce látky mimo centrální kompartment, v následující fázi pak převládá proces bioeliminační), je tento vztah vyjádřitelný přímkou nikoliv v aritmetickém, ale v semilogaritmickém grafickém uspořádání (koncentrace v krevní plazmě je vyjádřena logaritmicky, čas je vyjádřen v aritmetické škále). V tomto případě jde o kinetiku 1. řádu, která platí pro většinu biologických procesů (čím větší koncentrace, tím intenzivnější je kinetický děj).

Z bioeliminačních ukazatelů je v rámci klinických farmakokinetických úvah většinou dávana přednost - před eliminační konstantou - parametru biologického eliminačního poločasu ($T_{1/2}$) a to pro jeho lepší názornost. $T_{1/2}$ charakterizuje dobu, za kterou poklesne původní plazmatická koncentrace látky na 50%. Původní plazmatickou koncentrací je v tomto pojetí myšlena maximálně dosažená koncentrace v době, kdy je ukončeno vstřebávání a kdy je ukončena i mezikompartmentová distribuce. Jestliže se léčivo v organismu chová podle kinetiky 1. řádu (většina léčiv), je za prvý poločas eliminováno 50% látky, za druhý poločas polovina ze zbývajících 50% (tj. tedy z 25%), za třetí poločas polovina z 12.5% atd. Z hlediska praktické farmakoterapie je tedy možno údaj $T_{1/2}$ využít k úvaze, že léčiva s kinetikou podle 1. řádu budou v organismu zcela eliminována za cca 7 biologických eliminačních poločasů (statisticky přesněji: za 5 $T_{1/2}$ je eliminováno 95% léčiva).

bb) Clearance (jako další ukazatel bioeliminace léčiv) je doplňkem biologického eliminačního poločasu. Zatímco $T_{1/2}$ (a podobně i eliminační konstanta) je ukazatelem pouze rychlosti eliminace léčiva, clearance je mírou eliminačních funkcí buď všech orgánů anebo některého orgánu vůči dané látce. Hodnota clearance udává objem krevní plazmy (většinou v mililitrech), který se za určitou časovou jednotku (většinou za minutu) zcela „očistí“ od dané látky. Lze přitom rozlišit:

- celkovou plazmatickou clearance (CL_{tot}): udává souhrnnou očišťovací schopnost celého organismu vůči konkrétní látce.

- organovou clearance: zužuje eliminační schopnost pro danou látku na určitý orgán. Pro stanovení „organové clearance“ je třeba znát nejen kinetiku poklesu koncentrace léčiva v krevní plazmě, ale i kinetiku koncentrací vylučované látky ve vylučované tekutině. Proto je z „organových clearance“ v praktické farmakoterapii využívána pouze clearance ledvinná (CL_{ren}). Ta je ukazatelem nejen schopnosti ledvin eliminovat danou látku, ale míra její hodnoty dovoluje i úvahu na vylučovací ledvinné mechanismy pro danou látku (buď pouhá glomerulární filtrace, nebo filtrace + tubulární reabsorpční či sekreční funkce). Navíc rozdíl mezi hodnotou celkové clearance a hodnotou ledvinné clearance ukazuje na mohutnost eliminace látky jinými než ledvinnými mechanismy. To znamená: jestliže hodnoty clearance celkové a clearance ledvinné jsou totožné, uskutečňuje se eliminace látky pouze prostřednictvím močové exkrece.

Otázky XII

2.4.1.2. FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY PŘI EXTRAVASKULÁRNÍ APLIKACI LÉKU (PODÁNÍ MIMO CÉVNÍ ŘEČIŠTĚ):

V případě podání léčiva do trávicího traktu nebo do některé z tkání organismu, ze které se vstřebává do centrálního distribučního kompartmentu, je navíc (kromě biodistribučních a bioeliminačních ukazatelů) třeba mít k dispozici farmakokinetické ukazatele „invazivní“ části farmakokinetické křivky, tj. absorpční konstantu a biologickou dostupnost. Situace, které v tomto smyslu mohou nastat, je možno rozdělit:

a) na podání jednorázové,

b) na podání opakované.

ad a) Situace po jednorázovém podání léčiva

Z farmakokinetických ukazatelů, umožňujících farmakoterapeutické úvahy na velikost vstřebání a to ve vztahu k ostatním kinetickým dějům, je možno vymezit především pojmy „ c_{max} , t_{max} , biologická dostupnost léčiva“ (obr. 12):

- c_{max} je nejvyšší plazmatická koncentrace léčiva, které je v průběhu kinetické křivky dosaženo,

- t_{max} je čas, ve kterém je maximální plazmatické koncentrace léčiva dosahováno,

- biologická dostupnost léčiva (anglický výraz: „bioavailability“) je údajem „jaký podíl z podané dávky se dostane do krevního oběhu“. Relativní veličinou, která je pro vyjádření bioavailability nejčastěji užívána, je AUC (z anglického „area under curve“ = plocha pod kinetickou křivkou, tj. plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v celém časovém průběhu až do úplné bioeliminace).

Parametry c_{max} a t_{max} tedy ukazují jak moc a jak rychle přechází daná látka z místa podání do krve, bioavailability ukazuje kolik látky se do krve dostává.

ad b) Situace při opakovaném podání léčiva

Ve farmakoterapeutické praxi se většina léků podává opakovaně, a to nikoliv až po úplném ukončení předcházející kinetické křivky. V případě, že by byla stejná dávka léku podána v intervalech, které by byly kratší než je doba nutná k úplnému bioeliminování předchozí podané dávky, došlo by k nadměrnému stoupání hladin léčiva a tedy k jeho hromadění (kumulaci) v organismu s eventuálními toxickými důsledky (viz kapitolu 4.2.2.2.). Je proto třeba při opakovaném podávání léčiva snižovat dávky a to úměrně k jeho farmakokinetice, tzn. respektovat, že „steady state“ fáze (ustálený stav, kdy „přisun“ a „odsun“ léčiva je vyrovnaný) nemá v tomto případě opakovaného podávání léku charakter přímky, ale charakter střídajících se koncentračních plazmatických maxim a koncentračních minim (obr. 13). Pro tento rozdíl mezi c_{max} a c_{min} při opakovaném podávání léčiv je volen výraz „fluktuační“