

2. Farmakokinetické principy

Farmakokinetika se zabývá zejména kvantitativními závislostmi vstupu léčiv do organismu, vlivem prvního průtoku játry, celkovou biologickou dostupností, distribucí a redistribucí léčiv, biotransformací v játrech a eliminací ledvinami. Cílem této oblasti klinické farmakologie je vytvoření objektivního základu pro racionalizaci dávkování léků, ale také pro jeho větší individualizaci, která přihlíží k odlišnostem jednotlivých nemocných. Snaha o individualizaci má velký význam při zajištění efektivity terapie a současně představuje i aktivní přístup při řešení problému vyvolaného rostoucím počtem nových léků, růstem jejich spotřeby a zvyšujícím se výskytem nežádoucích účinků. Farmakokinetika studuje časový průběh pohybu léčiv v organismu, zejména jejich absorpci, distribuci a eliminaci. Tyto děje lze popsat matematickými metodami a farmakokinetickou analýzou je možno určit farmakokinetické parametry.

Mezi klinicky významné parametry řadíme distribuční objem, poločas, celkovou clearance a biologickou dostupnost. **Distribuční objem** (V_d) u jednokompartimentového farmakokinetického modelu vyjadřuje poměr mezi nitrožilně podanou nárazovou dávkou léčiva (D) a koncentrací léčiva v čase 0 (C_0):

$$V_d = D/C_0$$

Distribuční objem je odvozený parametr, který má omezený fyziologický význam. Je to způsobeno tím, že se vychází z předpokladu rovnoměrného rozdělení léčiva v organismu. V klinické praxi se distribuční objem uplatňuje při stanovení počáteční (nárazové) dávky. Čím větší je distribuční objem, tím menší je koncentrace dosažená po stejné dávce léčiva.

Poločas eliminace ($t_{1/2}$) je farmakokinetický parametr, který charakterizuje rychlost vyloučení léčiva z organismu. Nevýhodou tohoto parametru je jeho závislost na poměru hodnot distribučního objemu (V_d) a celkové clearance léčiva (CL). Při použití jednokompartimentového modelu platí vztah:

$$t_{1/2} = 0,7 \cdot V_d/CL$$

Poločas eliminace je mírou schopnosti organismu eliminovat léčivo pouze za předpokladu, že se nemění distribuční objem léčiva. V klinické praxi nám poločas usnadňuje odhadnout nástup ustáleného stavu (C_{ss}) při opakovaném podávání léčiva. Ustálený stav vzniká po uplynutí 4–5 poločasů a je charakterizován dosažením rovnováhy mezi rychlostí přívodu léčiva a jeho eliminací z organismu. Dosažení ustáleného stavu je prakticky významné pro terapeutické monitorování léčiv, kdy hodnotíme dosažení doporučeného terapeutického rozmezí. Pokud se léčiva podávají v intervalu kratším, než je dvojnásobek poločasu, potom dochází k jejich výrazné kumulaci. Množství léku v ustáleném stavu závisí vždy na dávce a frekvenci podávání.

Celková clearance (CL) je mimořádně významný farmakokinetický parametr, který vyjadřuje množství plazmy nebo krve, jež se úplně očistí od dané látky za jednotku času všemi eliminačními cestami. Clearance je určující parametr dávkování léčiv při jejich opakovaném podávání. Na clearance se podílejí distribuce léčiva, jeho metabolismus a exkrece. Celková clearance se nejčastěji určuje z teoretického vztahu

$$CL = D/AUC_{0-\infty}$$

Při jednorázovém nitrožilním podání dávky léčiva (D) je nutné nejprve určit celkovou plochu pod křivkou koncentrací v čase 0–∞ ($AUC_{0-\infty}$).

Biologická dostupnost souhrnně označuje podíl účinné látky, který se dostává do systémového krevního oběhu. V praxi se biologická dostupnost týká zejména perorálního podávání léků. První etapa dějů zahrnuje farmaceutické děje, jako jsou dezintegrace a disoluce galenické formy léčiva. Tyto procesy jsou ovlivněny zpracováním léčiva do lékové formy a vytvářejí základní předpoklad úspěšné absorpce. Jestliže různí výrobci uvádějí na trh tutéž účinnou látku, mohou se různé přípravky lišit rozdílnou biologickou dostupností. Základním předpokladem registrace nového generického přípravku je průkaz bioekvivalence, při kterém se porovnává relativní biologická dostupnost nové lékové formy s referenčním standardem. Pomocí farmakokinetických parametrů se posuzuje vždy rychlost i množství vstřebané látky. Z klinického pohledu může být biologická dostupnost ovlivněna řadou patologických stavů a interakcí při vstřebávání léčiv. Významná je rovněž neúplná biologická dostupnost způsobená tzv. presystémovou eliminací, zahrnující u perorálně podávaných léčiv biotransformaci léčiva ve střevní sliznici nebo při průchodu portálním oběhem. Účinek prvního průchodu játry (first-pass effect) se uplatňuje u léčiv s vysokým jaterním extrakčním koeficientem, jejichž jaterní clearance je významně ovlivněna změnami krevního průtoku játry.

2.1. Příklady zjednodušených farmakokinetických výpočtů

Určení základních farmakokinetických parametrů je nutnou součástí preklinického vývoje léčiv. Po zavedení léčiva do praxe usnadňují zjednodušené farmakokinetické výpočty individualizaci dávkování. Používají se např. při terapeutickém monitorování léčiv.

2.1.1. Optimalizace parametrů infúzní aplikace

Empirická volba parametrů dávky a rychlosti infúze nemusí vždy efektivně vést k dosažení očekávaného cíle. Při dlouhodobé infúzi prováděné konstantní rychlostí se koncentrace léčiva v distribučním prostoru postupně blíží určité mezní hodnotě koncentrace v ustáleném stavu (C_{ss}), která je dána poměrem rychlosti infúze (R) a celkové plazmatické clearance (CL). Tohoto vztahu lze využít při upřesnění odhadu individuální clearance nemocného podle vzorce:

$$CL = R/C_{ss}$$

Příklad:

C_{ss} lidocainu stanovená 2,22 mg/l

R infúze původní 20 mg/min/kg

CL lidocainu = 20 mg/min/kg / 2,22 mg/l = 9 ml/min/kg

Upravenou rychlost infúze lze zjistit vynásobením požadované koncentrace v ustáleném stavu a individualizované hodnoty celkové clearance.

C_{ss} lidocainu požadovaná 3 mg/l

Hmotnost 70 kg

$R = (3 \text{ mg/l}) \cdot (9 \text{ ml/min/kg}) \cdot (70 \text{ kg}) = 1890 \text{ } \mu\text{g/min} = 1,9 \text{ mg/min}$

2.1.2. Úprava dávkování

Při terapeutickém monitorování léčiv určujeme většinou hodnotu minimální koncentrace v dávkovacím intervalu, tj. hodnotu, kterou koncentrace léčiva nabývá po dosažení ustáleného stavu těsně před podáním následující dávky. Základním předpokladem dále uvedeného

Tab. 3. Referenční rozmezí vybraných parametrů ve smíšených slinách (Thomas, 1998)

| Parametr | Referenční rozmezí | Jednotka |
|---|------------------------|----------------------------|
| Albumin | 0,246–0,344 | g/l |
| Hydrogenkarbonát | 2–13 | mmol/l |
| Kalcium | 1,2–2,8 | mmol/l |
| Chlorid | 5–40 | mmol/l |
| Sekreční IgA (dimer) | 0,420–1,74 | g/l |
| Magnesium | 0,08–0,53 | mmol |
| Fosfát | 0,45–12,5 | mmol/l |
| Draselný kation | 10–36 | mmol/l |
| Sodný kation | 2–21 | mmol/l |
| Protein (po stimulaci kyselinou citrónovou) | 1,1–1,8, resp. 1,4–6,4 | g/l (údaje různých autorů) |
| Kortisol (08:00–10:00) | 6–28 | mmol/l |
| Urea | 2,3–12,5 | mmol/l |

postupu je kinetika léčiva prvního řádu, při které jsou koncentrace léčiva v ustáleném stavu lineárně závislé na dávce. Původní udržovací dávka D_p se upravuje poměrem požadované (nové) koncentrace C_{ss} (min) n ke zjištěné (původní) koncentraci C_{ss} (min) p. Novou udržovací dávkou (D_n) lze vypočítat z následujícího poměru:

$$D_n = (C_{ss} [\text{min}] n) \cdot (D_p) / (C_{ss} [\text{min}] p)$$

Uvedená úprava dávkování na základě minimálních koncentrací v dávkovacím intervalu vede ke značným chybám při relativně pomalém vstřebání léčiva nebo při dávkovacím intervalu, který je kratší než polovina biologického poločasu léčiva. V těchto případech je nutné úpravu dávkování provádět na základě poměru hodnot střední koncentrace léčiva v dávkovacím intervalu.

V klinické praxi je někdy farmakokinetický popis lékových koncentrací méně významný než znalost časového průběhu účinku.

Poznámky pro stomatologickou praxi

Kromě znalostí obecných principů pohybu léčiv v organismu je pro zubní lékařství významný průnik léčiv do slin. Pro průnik látek jsou důležité jejich fyzikálně-chemické vlastnosti a složení slin. Celkový obsah organických látek, zejména proteinů, je ve slinách ve srovnání s krevní plazmou menší. Na rozdíl od průměrného obsahu proteinů v plazmě 60 g/l činí tento obsah v sekretu příušních žláz v průměru 2,5 g/l a u podčelistních dokonce 1,5 g/l. Důležitou složkou slin jsou také nárazníkové systémy, jejichž úlohou je udržovat pH slin kolem hodnoty 7,0. Udržování této optimální hodnoty však není u slin zabezpečeno tak jako v krevní plazmě, a proto pH slin daleko více kolísá, může se pohybovat v rozmezí 6,2–7,4. Referenční rozmezí vybraných parametrů ve smíšených slinách shrnuje tab. 3. Většina léčiv proniká do slin z krevní plazmy pasivní difúzí. Výjimkou je např. lithium, u kterého se předpokládá aktivní transport.

Terapeutické monitorování léčiv ze slin má nespornou výhodu v tom, že může být prováděno neinvazivním způsobem, takže představuje menší obtíž pro pacienta. Vzhledem k nízkému obsahu proteinů je podíl vázaného léčiva ve slinách ve srovnání s krevní plazmou minimální.

Tato skutečnost umožňuje používat poměr koncentrace léčiva ve slinách (S) k jeho koncentraci v krevní plazmě (P) jako indikátor volného podílu léčiva v plazmě. Protože však pasivní difúzí mohou v zásadě pronikat jen neionizované molekuly léčiva, je poměr S/P závislý jednak na rozdílech pH slin a krevní plazmy, jednak na hodnotě PK_a léčiva.

Pro využití slin v terapeutickém monitorování musí být poměr S/P konstantní v rozsáhlém rozmezí koncentrací. Dobrá korelace mezi koncentrací ve slinách a koncentrací plazmatickou byla za podmínek ustáleného stavu prokázána zejména u některých antiepileptik, např. phenytoinu, ethosuximidu a carbamazepinu.

Průnik látek do slin může mít i farmakodynamické účinky, projevující se např. ovlivněním mikroorganismů a tkání dutiny ústní a vznikem nežádoucích účinků.