

Farmakokinetické procesy a parametry

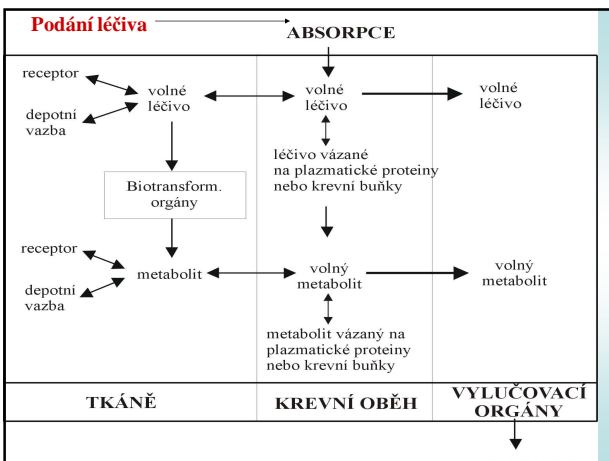
Terapeutické monitorování léčiv

PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

Základní principy farmakokinetiky.

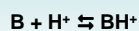
Farmakokinetika se zabývá studiem procesů absorpce, distribuce, biotransformace a exkrece léčiv a jejich vztahem k farmakologickým (terapeutickým i toxickým) účinkům léčiv.

„CO DĚLÁ ORGANISMUS S LÉČIVEM“



Obecné zákonitosti pohybu léčiva v lidském těle**fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva**

lipofilní vs. hydrofilní, velikost, náboj, pKa

**prostup léčiva biologickými membránami**

lipofilní – pasivní difuze

hydrofilní – prostup přes póry

aktivní transport

vazba léčiva

plazmatické bílkoviny

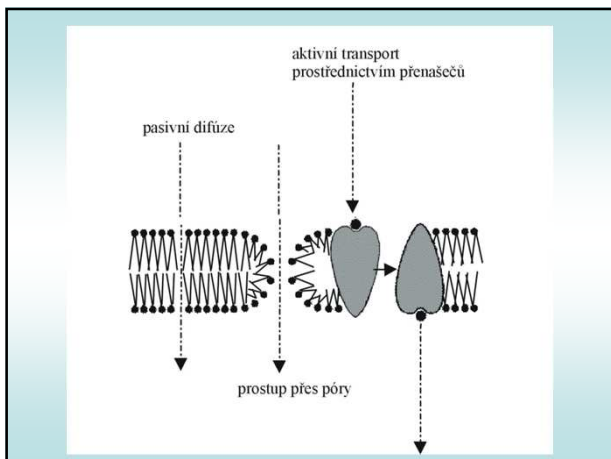
vazba na krevní buňky

vazba ve tkáních

prokrvení tkání

a) mozek, srdce, játra a ledviny

b) tuková tkáň



ABSORPCE –

Absorpce - průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve – nutná pro **celkový účinek - systémový**.

Účinek místní – na kůži, sliznice anebo do tělních dutin

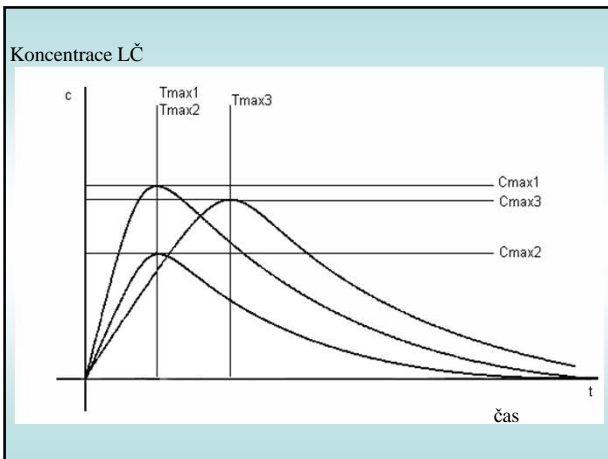
– absorpce je nevýhodou – možné NÚ – např. lokální anestetika typu kokainu, lokální kortikoidy.

Rychlost a rozsah absorpce

C max - max. koncentrace léčiva v plazmě po jednorázovém podání

T max - čas, kdy léčivo dosáhne max. koncentrace v plazmě (rychlost)

F - biologická dostupnost (rozsah)



F - biologická dostupnost (rozsah absorpce)

jaký podíl z podané dávky se dostane do systémové cirkulace

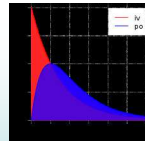
nitrožilní - 100% = 1

extravaskulární podání - 0-100% (resp. 0-1).

Měřítkem je AUC

$$F = \frac{AUC_{p.o.}}{AUC_{i.v.}}$$

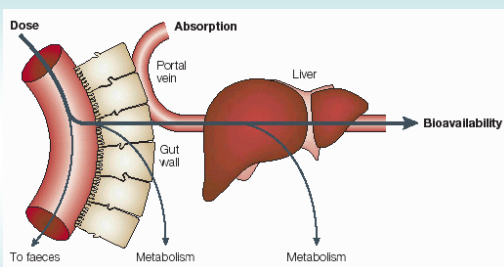
pokud je 0-20% = 0-0,2 - nemá cenu dané léčivo touto cestou podávat (přesto se podávají SET, bisfosfonáty).



LOKÁLNÍ PODÁNÍ X CELKOVÉ PODÁNÍ

- vnitřní podání – střevní desinf., ATB s lok. účinkem
- vnější podání – na kůži, sliznice, do tělních dutin
- enterální podání (do trávicího ústrojí):
 - per os
 - per rectum
- parenterální podání
 - injekční
 - inhalační
 - sublinguální
 - bukální
 - intranazální
 - transdermální

Efekt prvního průchodu játry, presystémová eliminace



PgP, MDR, CYP

• Efekt prvního průchodu játry = „first-pass effect“

- β-sympatolytika
- námelové alkaloidy
- morfin, pethidin
- nitroglycerin
- salicyláty

• enterohepatální cirkulace

- digoxin
- námelové alkaloidy

Distribuce

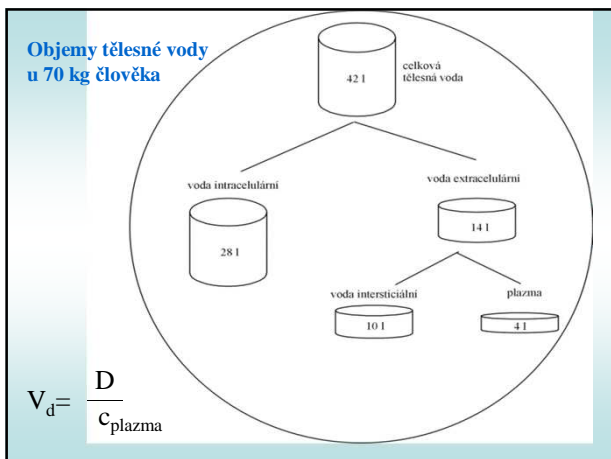
průnik léčiva z krve do tkání
dynamický děj, kde nás zajímá:

rychlost - která závisí na:
vazbě,
průniku před biomembránu
průtoku krve orgánem

stav - distribuční rovnováha, kdy se vyrovnají podíly volných frakcí léčiva v plazmě a ve tkáních

Distribuční objem-V_d – hypotetický
poměr mezi množstvím léčiva v organismu
a dosaženou plazmatickou koncentrací

$$V_d = \frac{D}{C_{\text{plazma}}}$$



V_d = objem hypotetický,

výsledná hodnota V_d může být i 50000 litrů (antimalarika). Co nám tedy tento údaj řekne:

Můžeme zjistit kam se léčivo v organismu dostává.

ELIMINACE LÉČIV Z ORGANISMU

Biotransformace - metabolismus

Procesy probíhající převážně v játrech, ale i v ledvinách a jiných tkáních těla.

Enzymatické procesy

biodegradace

bioaktivace (prodrug)

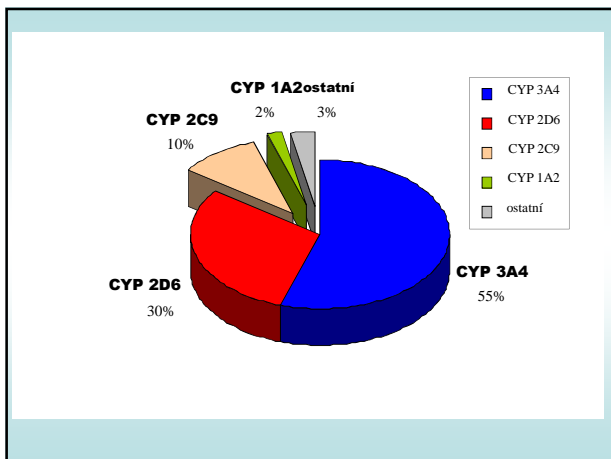
enalapril-enalaprilát
 kodein-morfin
 bromhexin - ambroxol

1. Fáze: oxidace, hydrolýza -je zachována určitá liposolubilita

Cytochromy P450, dehydrogenázy

2. Fáze: konjugace - látky se stávají rozpustné ve vodě.

Metabolit - účinný („více/méně“)
- neúčinný
- toxický (změněné FKL vlastnosti)



INHIBITORY CYP 450

- antidepressiva (fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin)
- chinin, chinidin
- chloramfenikol, erytromycin
- ketokonazol, itrakonazol
- grapefruitová šťáva

INDUKTORY CYP 450

dexametazon
fenobarbital
rifampicin
fentyoin
třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)
jinan dvoulaločný (*Ginkgo biloba*)

Fáze eliminace

léčivo je eliminováno rychlostí, která je určena

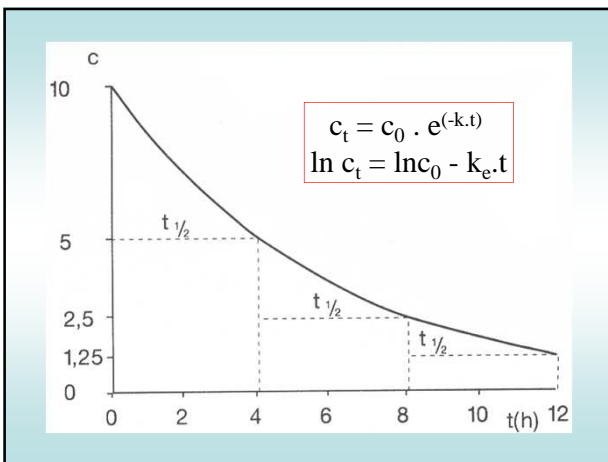
eliminační konstantou $k_e = \ln c_1 - \ln c_2 / t_2 - t_1$

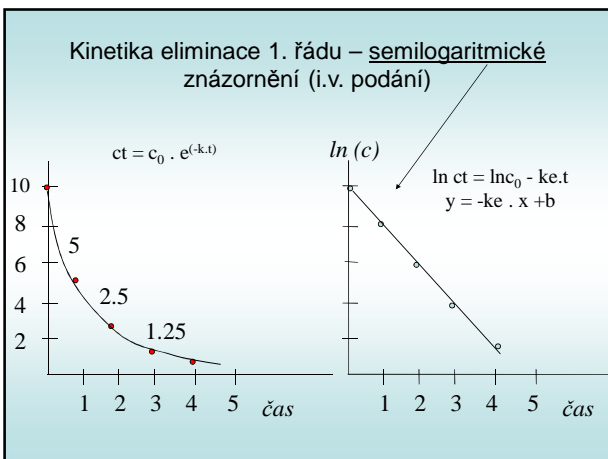
biologickým poločasem - léčivo je úplně odstraněno za 4-5 biologických poločasů.

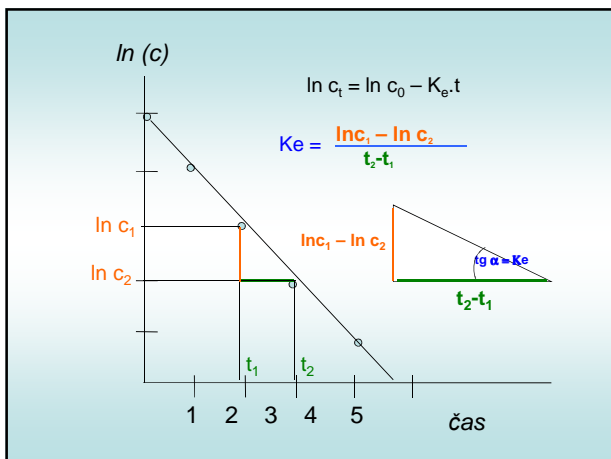
$t_{0,5} = \ln 2 / k_e = 0,7 / k_e$

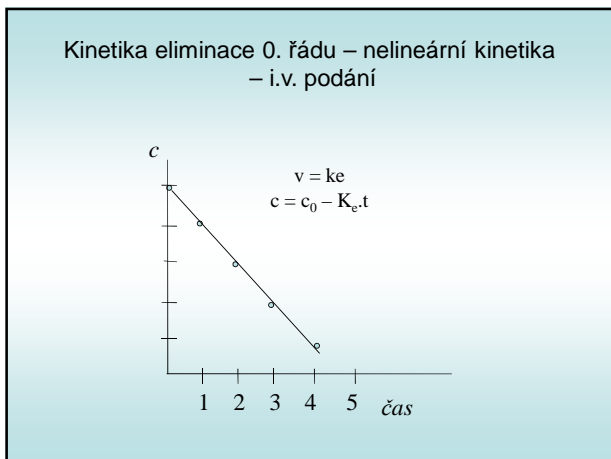
clearance $Cl_{TOT} = D/AUC = k_e V_d$

= objem plazmy, kt. se zcela očistí od léčiva za jednotku času [l . h⁻¹]









Exkrece

ledvinami
játry
plícemi

sliny, kůže, mateřské mléko, vlasy (místa depozice nebo vyloučení léčiva)

Ledviny

Exkrece moči - glomerulární filtrace, tubulární sekrece, tubulární reabsorpce.

Ledviny

- MW < 60.000 D (MW albuminu = 68.000 D)
- tubulární sekrece
- tubulární reabsorpce

acidifikace

acetazolamid (inhibitor KA)
chlorid amonný

alkalizace

hydrogenuhličitan sodný

Játra

Exkrece žluči-biliární clearance.
enterohepatální cirkulace

Clearance Cl

primární farmakokinetický parametr

objem plazmy který je za jednotku času úplně očištěn od léčiva

je vhodná pro výpočet udržovací dávky při opakovaném podávání.

Je součtem clearance ledvinné, jaterní, plicní...

Biologická ekvivalence

základní farmakokinetické parametry
v intervalu 80 až 120 % hodnoty
"standardu" (originálního léku).

Opakované podání léčiv

Může být **intra-** (opakované i.v. injekce) i **extravaskulární**
(např. per os).

Pokud jsou dávky po sobě podávány tak, že předešlá se
nestihne úplně vyloučit z organismu, dochází ke **kumulaci**
nebo je dosaženo **setrvalého stavu** - rychlost je opět určena
biologickým poločasem eliminace - viz výše. I zde platí
rovnice:

$$\text{rychlost přívodu [mg/min]} = \text{Cl} \times \text{C}_{ss}$$

místo C_{ss} je zde ale popisována střední koncentrace v
setrvalém stavu ($C_{ss\text{plato}}$), což je **průměrná koncentrace**
všech koncentrací naměřených během jednoho
dávkovacího intervalu.

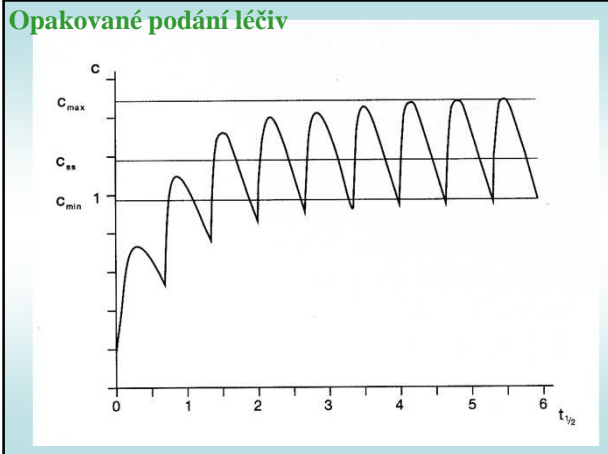
Opakované podání léčiv

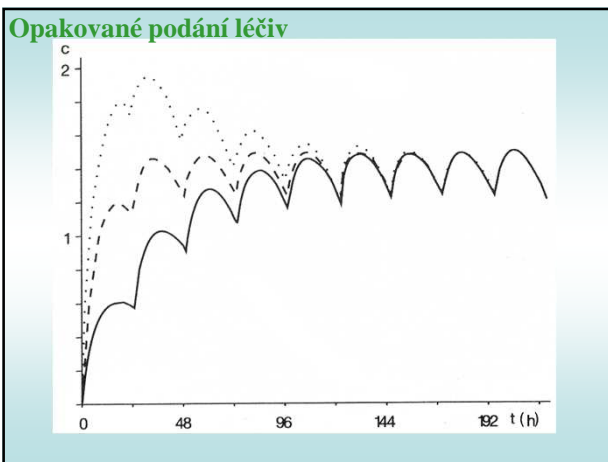
Při tomto způsobu podávání je **rovnice ovlivněna dvěma**
modifikujícími faktory:

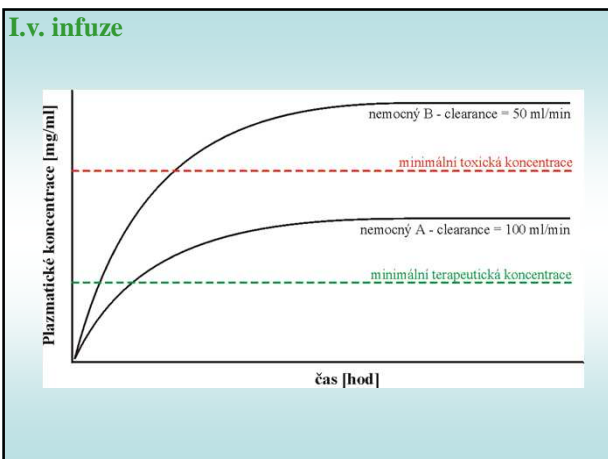
1) F - biologickou dostupností - i když se touto cestou podávají
léčiva intravaskulárně mnohem častěji se používá při dlouhodobé
terapii např. per os.

2) τ -dávkovacím intervalem - v rámci jednotlivých dávkovacích
intervalů koncentrace kolísají mezi maximální a minimální
hodnotou - po dosažení setrvalého stavu se toto kolísání ustálí
mezi C_{maxplato} a C_{minplato} - toto kolísání v setrvalém stavu se
nazývá **fluktuaace - a je přímo úměrné dávkovacímu intervalu**

$$\frac{D \times F}{\tau} = \text{Cl} \times C_{\text{ssplato}}$$







Základní farmakoinetické parametry (+ výpočty)

- C_{max} = dosažená max. koncentrace v plazmě
- T_{max} = doba k dosažení C_{max}
- k_a = absorpční konstanta
- k_e = eliminační konstanta $\frac{\ln c_1 - \ln c_2}{t_2 - t_1}$ [h^{-1}]
- $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e}$ [h]
- $V_d = \frac{F \cdot D}{c_0} = \frac{F \cdot D}{AUC \cdot k_e}$ [l]
- $Cl = Cl_{ren} + Cl_{hep} + Cl_{pl} \dots + Cl_i$ [$l \cdot h^{-1}$]
- $AUC = D / Cl = C_0 / K_e = D / k_e \cdot V_d$ [$mg \cdot l^{-1} \cdot h$]

www.icp.org.nz

TDM

Terapeutické monitorování léčiv

PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

Klinický význam určování plazmatických koncentrací léčiv

1/OPTIMALIZACE DÁVKOVÁNÍ

2/ U NĚKTERÝCH LÉKOVÝCH SKUPIN NENÍ NUTNÉ

>u většiny vitaminů

>u PNC antibiotik

>u léčiv, u nichž se na správnost dávkování dá usoudit z terapeutické odezvy:

antihypertenziva, diuretika

periferní analeptika, perorální antidiabetika antikoagulancia

expektorancia, antitusika

3/JE ŽÁDOUCÍ U LÉKŮ:

- >s malým terapeutickým rozmezím
- >se strmou křivkou závislosti mezi dávkou a účinkem
- >s obtížně definovatelnými klin. projevy předávkování nebo intoxikace
- >dlouhodobě léčebně podávaných

antiepileptika
antiarytmika
srdeční glykosidy
teofylin
gentamicin
lithium

OBEZNĚ PLATNÉ INDIKACE PRO MONITOROVÁNÍ KONCENTRACE LÉČIVA V KRVÍ

- 1/ podezření na **PŘEDÁVKOVÁNÍ A INTOXIKACI**
>*hypergie*
- 2/ **NEDOSTATEČNÁ TERAPEUTICKÁ ODPOVĚĎ** při chronickém podávání
>*non-compliance*
- 3/ rozhodnout, zda pozorované **PATOL. PŘÍZNAKY JSOU PROJEVEM VLASTNÍHO ONEMOCNĚNÍ NEBO TOXICITY VLASTNÍHO LÉČIVA**
(např. digoxin)

Správná klinická interpretace koncentrace léčiva v krvi:

Určité podmínky pro monitorování:

- 1/ znát **skutečnou podanou dávku**
- 2/ posuzovat se zřetelem k **požadovanému terapeutickému účinku a závažnosti patol. stavu**
- 3/ volba **časového faktoru** pro odběr vzorku
v období **ustáleného stavu**
vhodný časový **odstup** od poslední dávky
- 4/ kvalita **analytické metody**

TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ HLADIN LÉČIV

Stanovení koncentrace léčiva v organismu za účelem optimalizace terapeutického režimu

- aplikační způsob
- jednotlivá dávka
- dávkový interval
- celková délka léčby

ZVÁŽIT:

- cost- benefit
- zda bude přínosem pro zlepšení výsledku terapie

Podmínky TDM

Léčivo vhodné svými farmakokinetickými parametry k TDM

Dostupná analytická metoda

Klinický farmakolog - interpretace výsledků TDM

- návrh změny dávkovacího schématu

Monitorování je žádoucí až nezbytné:

- digoxin
- antiepileptika
- teofýlin
- gentamicin a jiná antibiotika s vyšší toxicitou
- cyklosporin
- methotrexat a některá další cytostatika
- lithium

Monitorování není nutné tam, kde je přímá kontrola terapeutického účinku -

- např. antihypertenziva
- perorální antidiabetika
- diuretika
- vasoaktivní látky
- urikosurika
- analgetika
- hypnotika aj.
