

# ÚVOD DO FARMAKOKINETIKY

# POJMY

## FARMAKODYNAMIKA x FARMAKOKINETIKA



studuje mechanismy účinku léčiv, jejich biochemické a fyziologické působení na organismus

„co dělá léčivo s organismem“

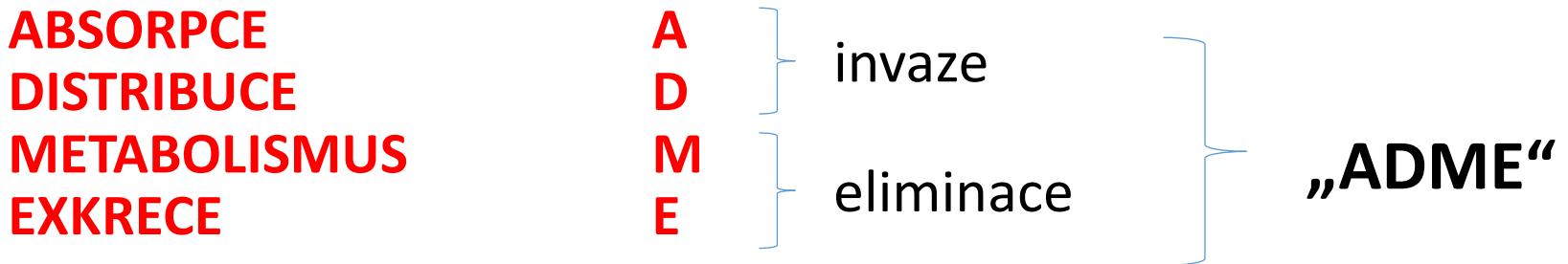


zabývá se matematickým popisem osudu léčiva po jeho podání do organismu

„co dělá organismus s léčivem“

# Farmakokinetika

- zabývá se studiem osudu léčiva v organismu, zaměřeným na časový průběh koncentrací léčiv a jejich metabolitů v biologických tekutinách a tkáních
- **farmakokinetické děje:**



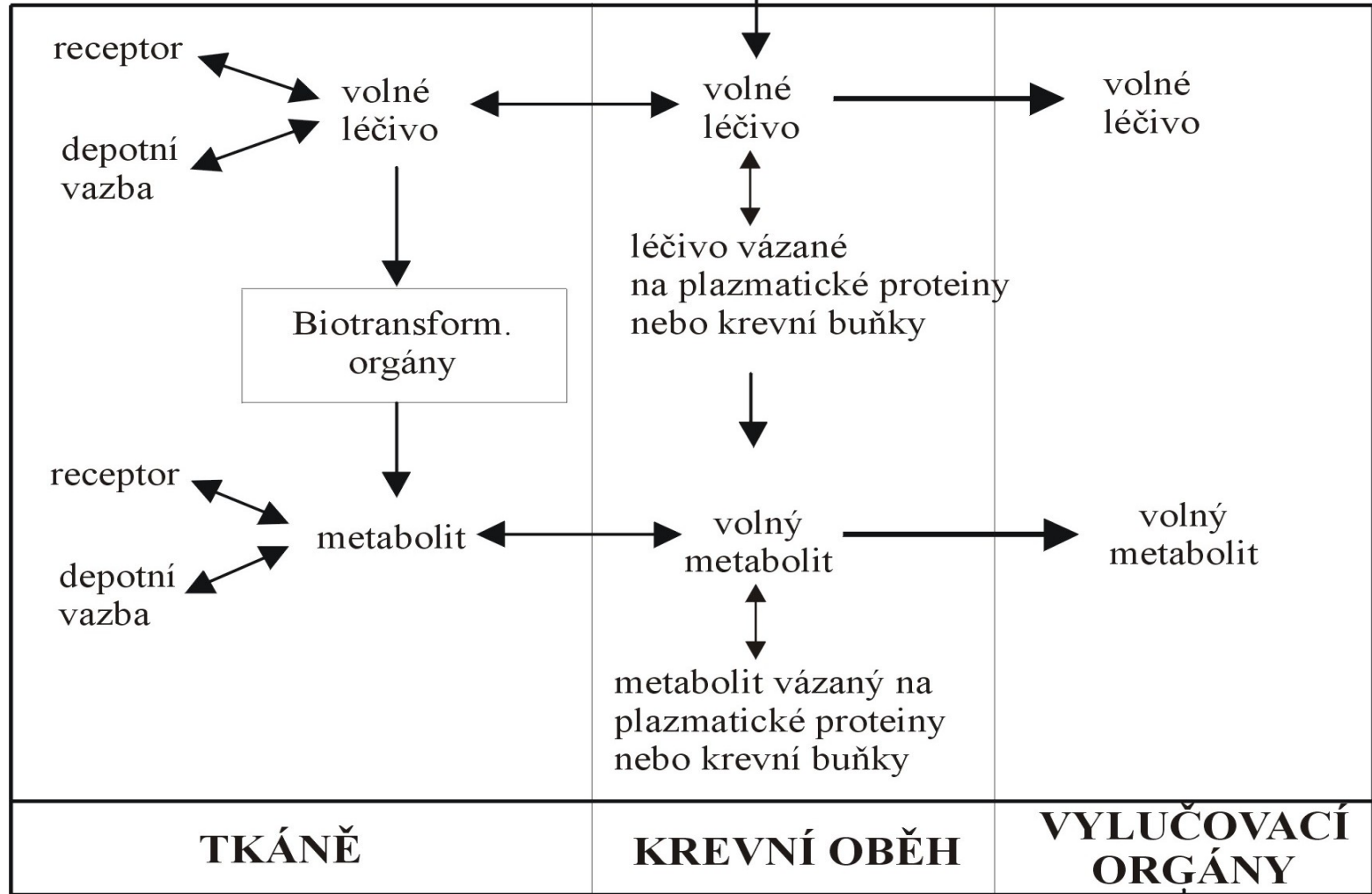
+ vztah těchto dějů k farmakologickému (terapeutickému, toxickému) účinku léčiv

## „CO DĚLÁ ORGANISMUS S LÉČIVEM“

- **farmakokinetické parametry** – matematický popis jednotlivých dějů

Podání léčiva

**ABSORPCE**



**EXKRECE**

# Obecné zákonitosti pohybu léčiva v organismu

## 1. Fyzikálně - chemické vlastnosti léčiva

lipofilní vs. hydrofilní, velikost, náboj, pKa

## 2. Prostup léčiva biologickými membránami

lipofilní- pasivní difuze

hydrofilní- prostup přes póry

aktivní transport

## 3. Vazba léčiva

plazmatické bílkoviny

vazba na krevní buňky

vazba ve tkáních

vazba na receptor

## 4. Perfuze tkání

a) mozek, srdce, játra a ledviny

b) tuková tkáň

# Absorpce - cesty podání

- průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve – nutná pro **celkový** (= systémový) **účinek**
- účinek místní (lokální) – absorpce je **nevýhodou** – možné NÚ
- uplatňuje se u všech způsobů podání s výjimkou intravenózního a intraarteriálního - léčiva aplikujeme přímo do systémové cirkulace

## Farmakokinetické parametry popisující absorpci

**C<sub>max</sub>** – maximální koncentrace léčiva v plazmě po jednorázovém podání

**T<sub>max</sub>** – čas, kdy léčivo dosáhne maximální koncentrace v plazmě (rychlost)

**F** – biologická dostupnost (rozsah), podíl podané dávky, která se dostane do systémové cirkulace

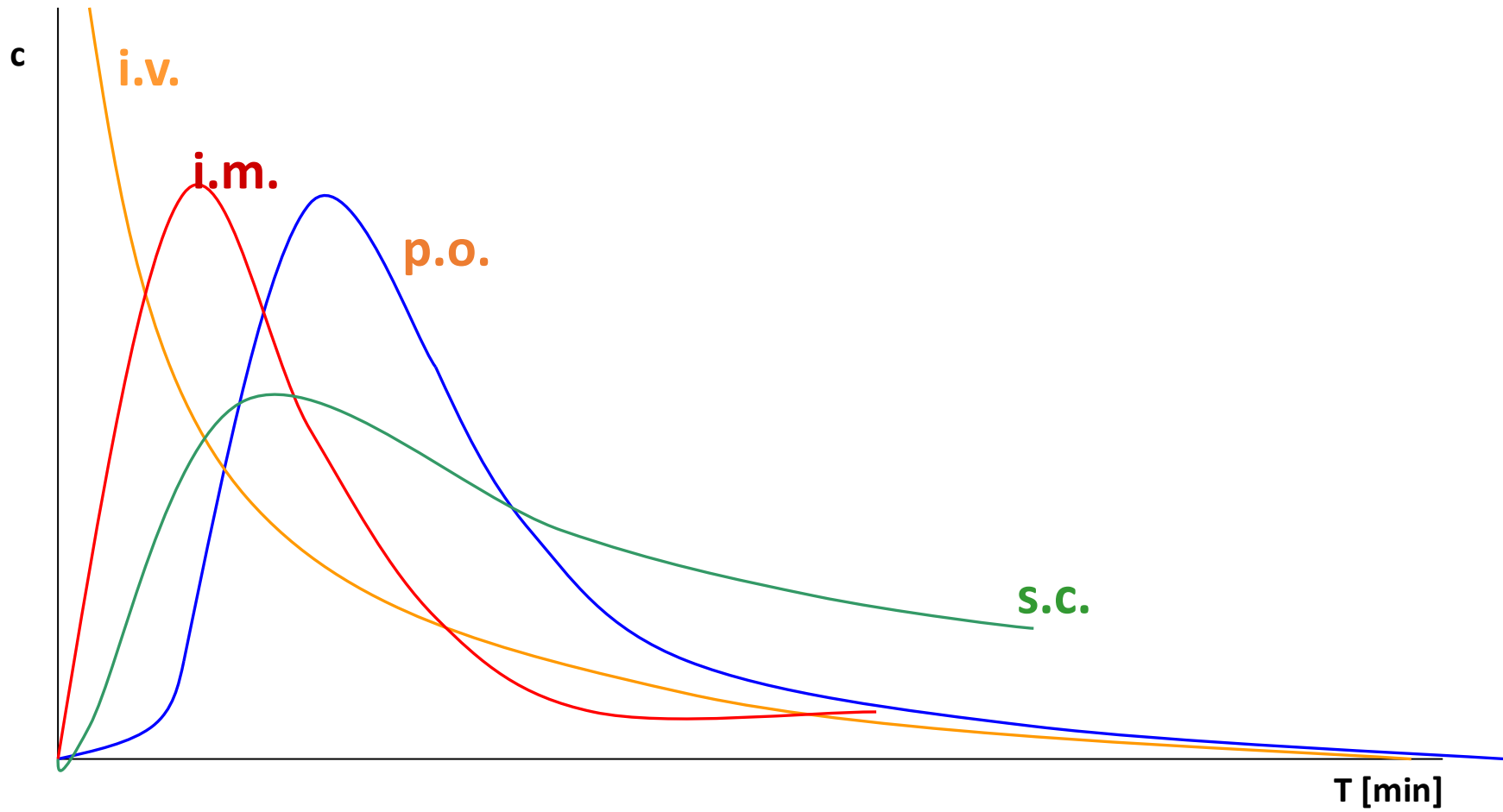
# Biologická dostupnost - F

**jaký podíl podané dávky se dostane do systémové cirkulace**

nitrožilní - 100% = 1

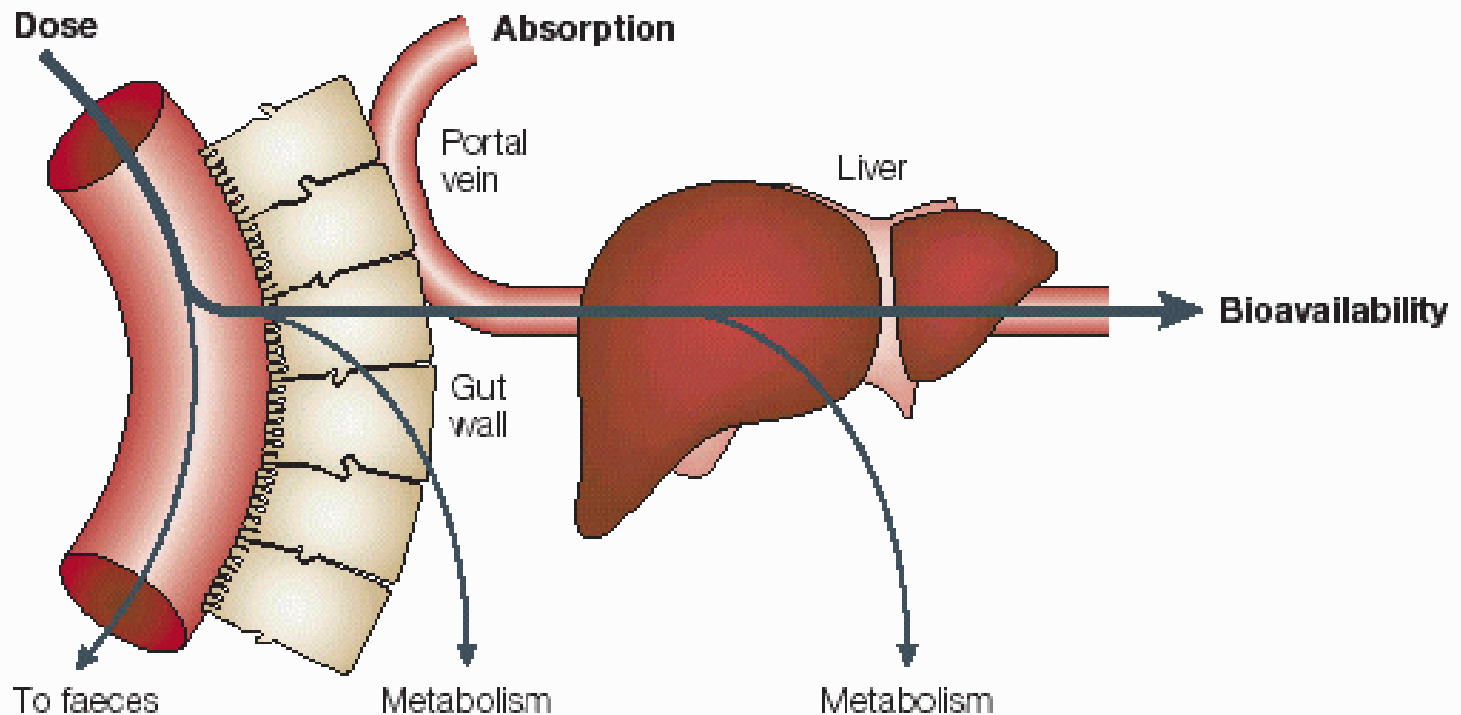
extravaskulární podání - 0-100% (resp. 0-1).

- pokud je 0-20% = 0-0,2 – obvykle neracionální dané léčivo touto cestou podávat





# Efekt prvního průchodu játry = „first pass effect“



# Faktory ovlivňující absorpci

- Cesta podání
- Patofyziologický stav (průjem, zvracení, IBD ...)
- Plocha absorpce
- Rozpustnost léčiva
- Koncentrační spád
- Prokrvení v místě podání
- Současná aplikace více léčiv
- Věk
- Pohlaví
- Tělesná konstituce (BW/LBM)

# Distribuce

- dynamický děj, kde nás zajímá:

**rychlost distribuce** - závisí na:

vazbě

průniku přes biomembránu

průtoku krve orgánem

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

## Distribuční objem $V_d$

- hypotetický, zdánlivý – může dosahovat i „nereálných“ hodnot (0,05 x 1000 l)
- je to objem, ve kterém by se muselo léčivo přítomné v těle homogenně rozptýlit (rozpustit), aby bylo dosaženo stejné koncentrace, jako je koncentrace v plazmě
- poměr mezi množstvím léčiva v organizmu a dosaženou plazmatickou koncentrací

# Eliminace léčiv z organismu

## Kinetika eliminace podle 1. řádu

- rychlost eliminace klesá s klesající koncentrací LČ v plazmě
- „lineární kinetika“

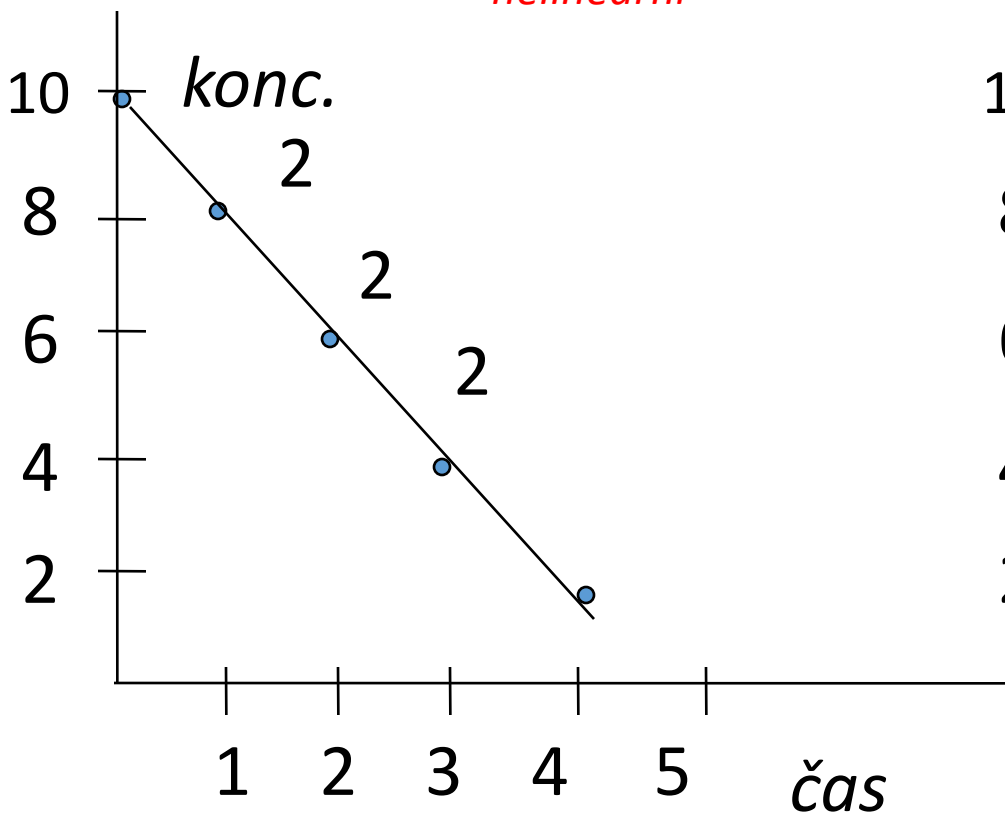
## Kinetika eliminace podle 0. řádu

- rychlost eliminace se s koncentrací LČ v plazmě nemění
- „nelineární kinetika“

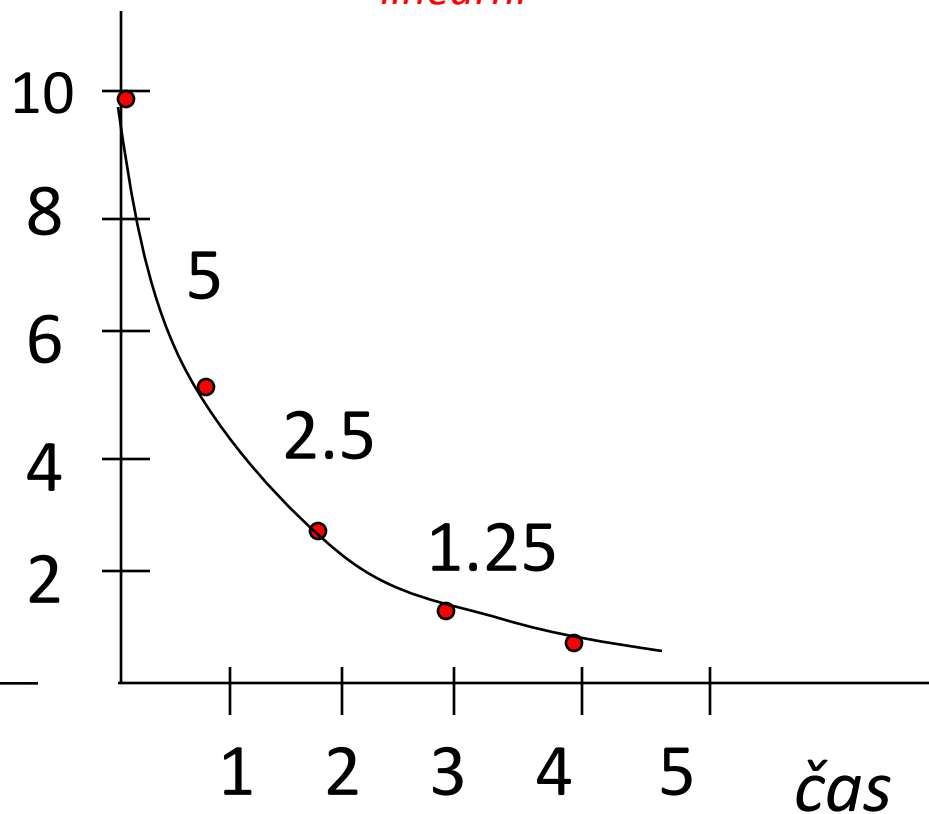
# Kinetika eliminace 0-tého a 1. řádu

*nelineární*

*lineární*



$$v = k_0$$



$$v = k_e * c_{pl}$$

# Biotransformace – metabolismus

- procesy probíhající převážně v játrech, ale i v ledvinách a jiných tkáních těla

## Enzymatické procesy

- **bioaktivace (prodrug)**
  - tamoxifen – endoxifen
  - enalapril – enalaprilát
  - cyklofosfamid – fosforamid
- **biodegradace**

# Biotransformace – metabolismus

## 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 biologické vlastnosti)

# Exkrece

**ledvinami**

**játry**

**plícemi**

sliny, kůže, vlasy, mateřské mléko...



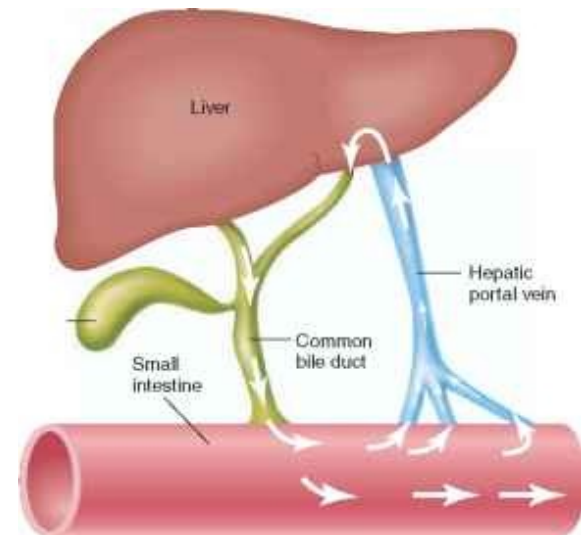
# Ledviny - hlavní exkreční cesta

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

# Exkrece játry

- Látka prostupuje 2 membránami hepatocytu – basolaterální, apikální (kanalikulární)
- Metabolity LČ se vylučují hlavně **pasivní difuzí**, dále **aktivním transportem** (glukuronidy, žlučové kyseliny, peniciliny, tetracykliny atd.)
- Metabolity ve střevě mohou podléhat enzymatické hydrolýze (bakteriální enzymy) → uvolnění lipofilní molekuly → opětovné vstřebávání

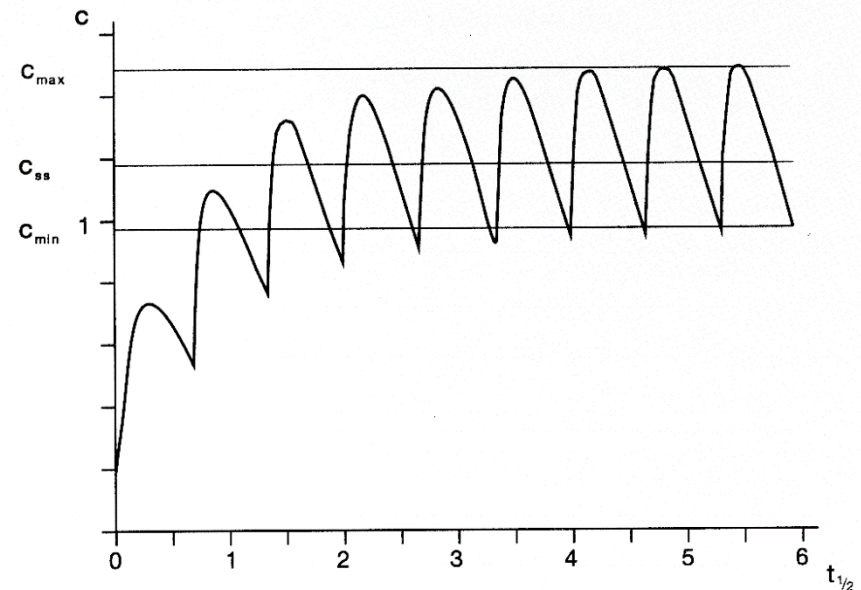
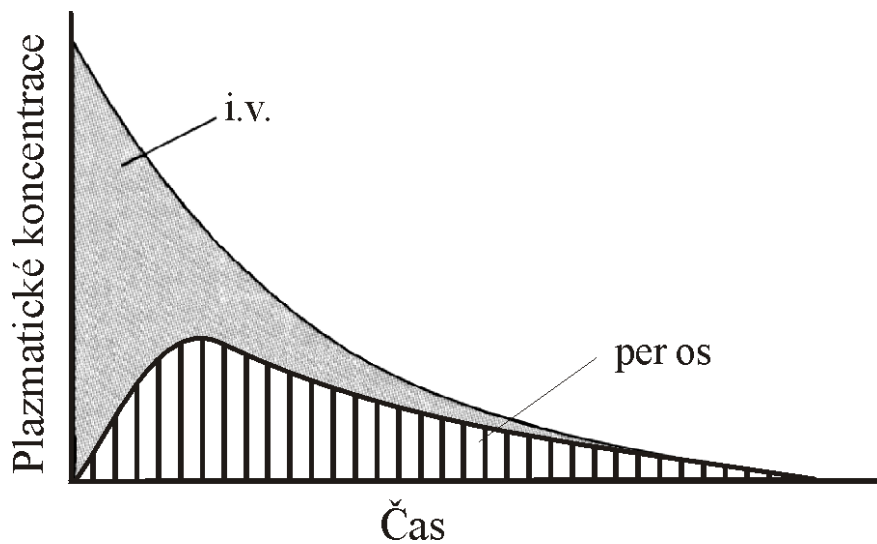
= **ENTEROHEPATÁLNÍ OBĚH**



# Farmakokinetické parametry

matematický popis farmakokinetických dějů a jeho  
využití při dávkování léčiv

Vodítkem pro hodnocení farmakokinetiky v klinické praxi je změření **časového průběhu plazmatických koncentrací léčiva** – obtíže při měření konkrétních procesů *in vivo*.



S ohledem na průběhy plazmatických koncentrací jsou v klinické praxi používány **tři způsoby podání:**

jednorázové podání léčiva

kontinuální podání léčiva

opakované podání léčiva

# FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY

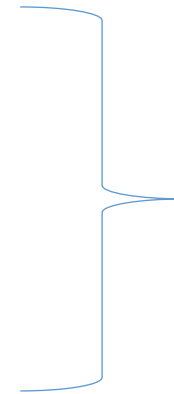
## Jednorázové podání léčiv

$C_{max}$

$T_{max}$

Biologická dostupnost – F

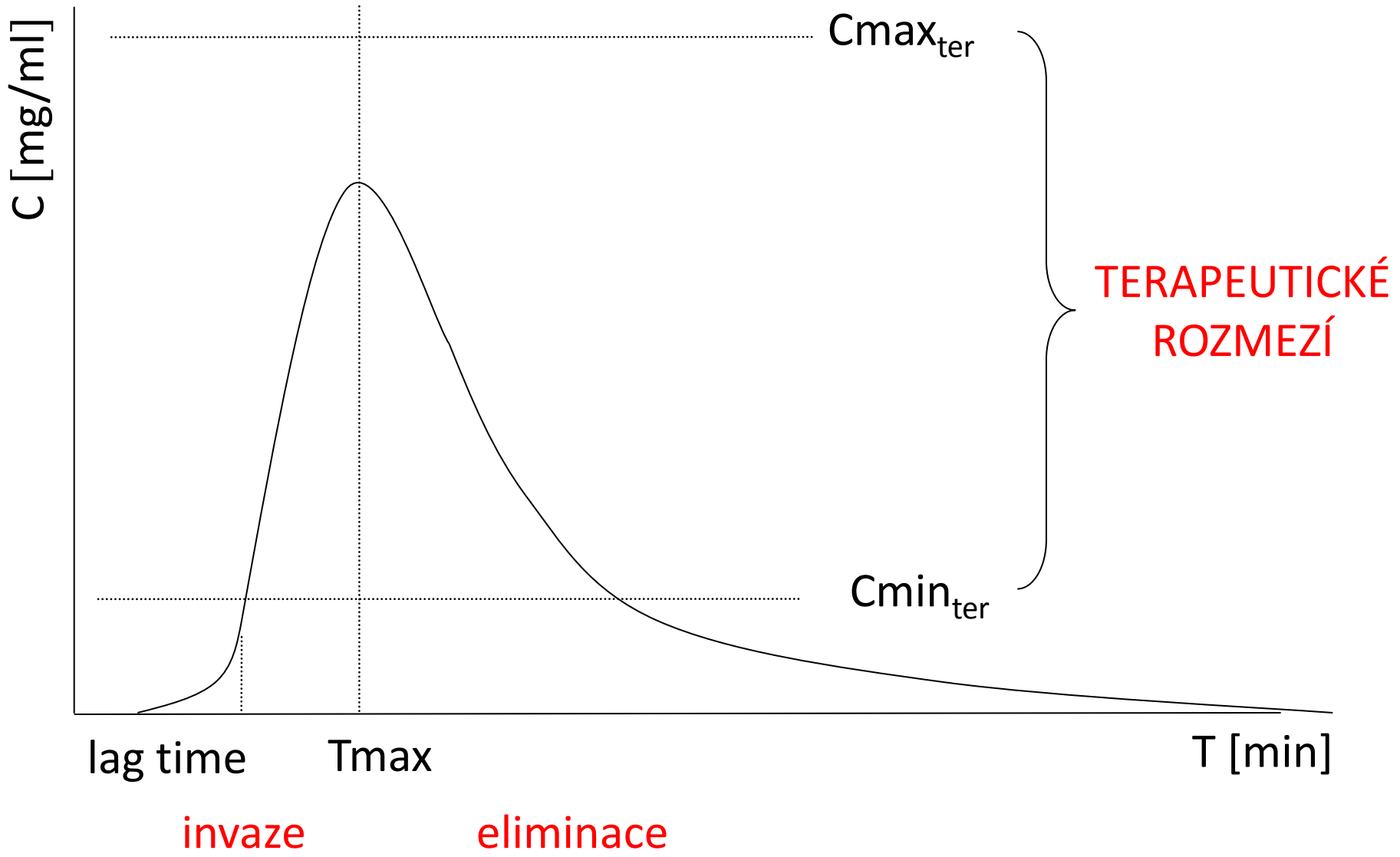
Distribuční objem –  $V_d$



ABSORPCE

DISTRIBUCE

# Závislost plazmatické koncentrace na čase po extravaskulárním podání



# Jednorázové podání léčiv

## Fáze eliminace

- ve fázi eliminace je léčivo podobně jako po zastavení kontinuální i.v. infuze, eliminováno rychlostí, která je určena

**eliminační konstantou** – míra rychlosti eliminace léčiva z organismu

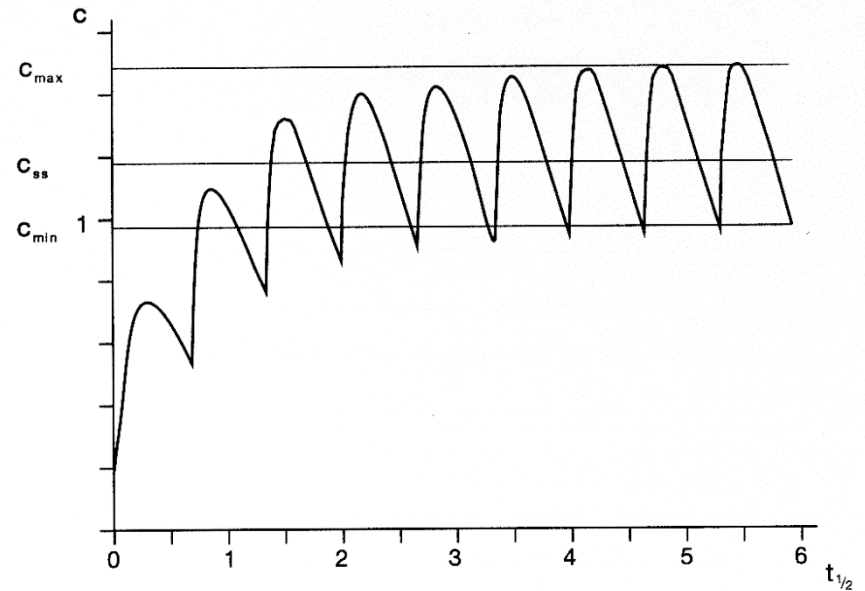
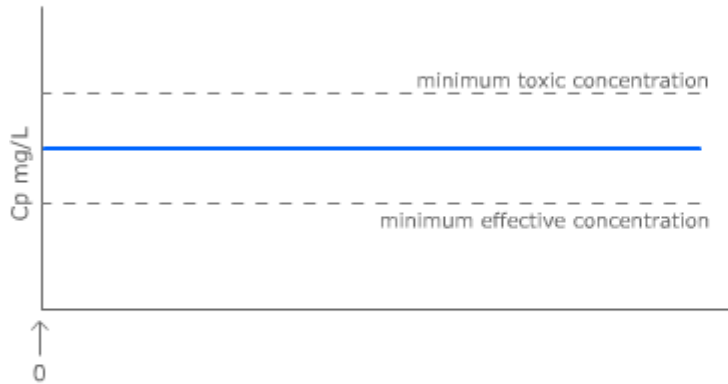
**biologickým poločasem** – čas potřebný k tomu, aby se plasmatická koncentrace léčiva snížila na polovinu své počáteční hodnoty

- léčivo je úplně odstraněno za 4-5 biologických poločasů

**clearance** – objem plazmy, která se zcela očistí od léčiva za jednotku času [ $l \cdot h^{-1}$ ]



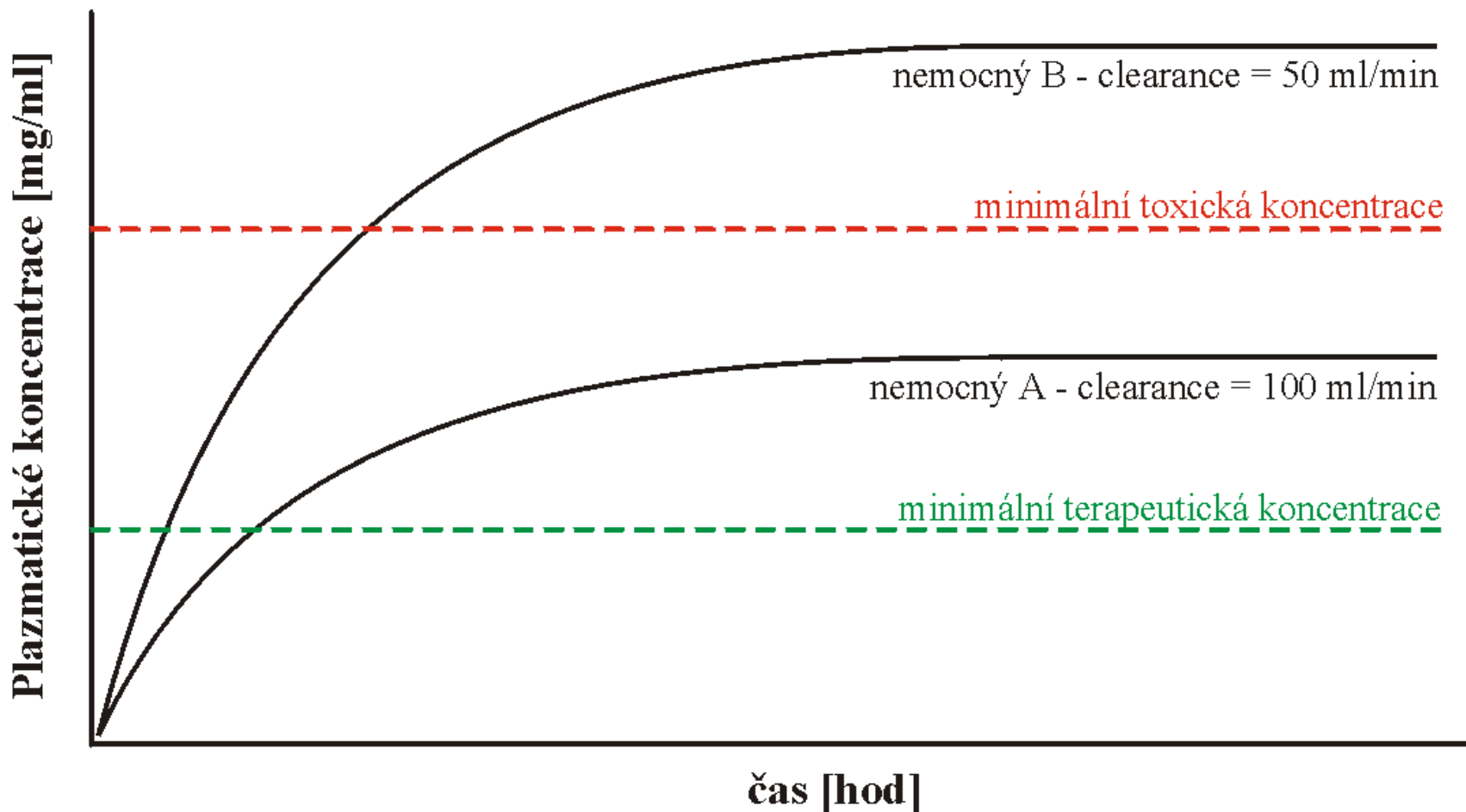
# Kontinuální (nepřetržité) a opakované (přerušované) podání léčiv



# Kontinuální podávání léčiv

- **nitrožilně** (např. infuzní pumpou), **transdermálně**, **implantát** → přívod léčiva stejnou rychlostí (mg/min)
- pokud je trvání dostatečně dlouhé, koncentrace stoupají až do doby, kdy se rychlost eliminace vyrovná rychlosti přívodu - plazmatické koncentrace se ustálí - je **dosaženo ustáleného stavu - plato** (koncentrace v ustáleném stavu jsou označovány  $C_{ss}$ ).

# i.v. infuze

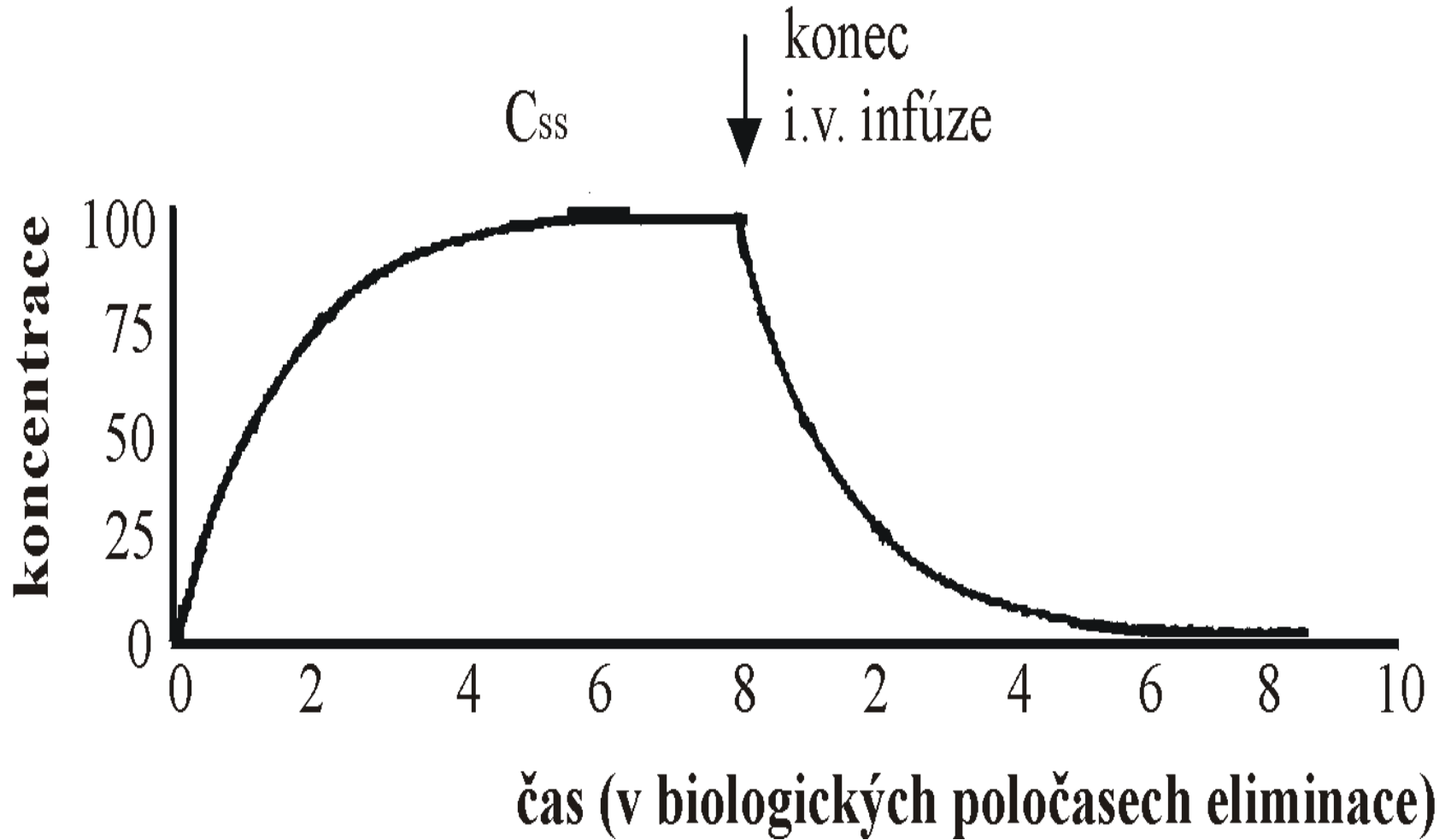


# Kontinuální podávání léčiv

V ustáleném stavu platí:

- léčivo se navázalo na všechna vazebná místa, která je při  $C_{ss}$  schopno obsadit (tj. ukončena distribuce)
- konstantní rychlost přívodu **už pouze doplňuje množství, které je za stejný čas z organismu vyloučeno**
- **rychlost přívodu [mg/hod] = rychlost eliminace [mg/hod]**

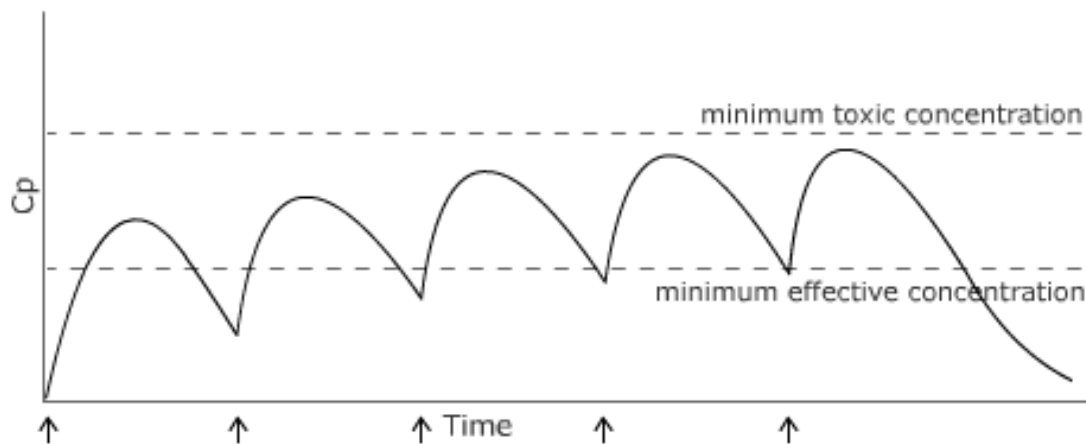
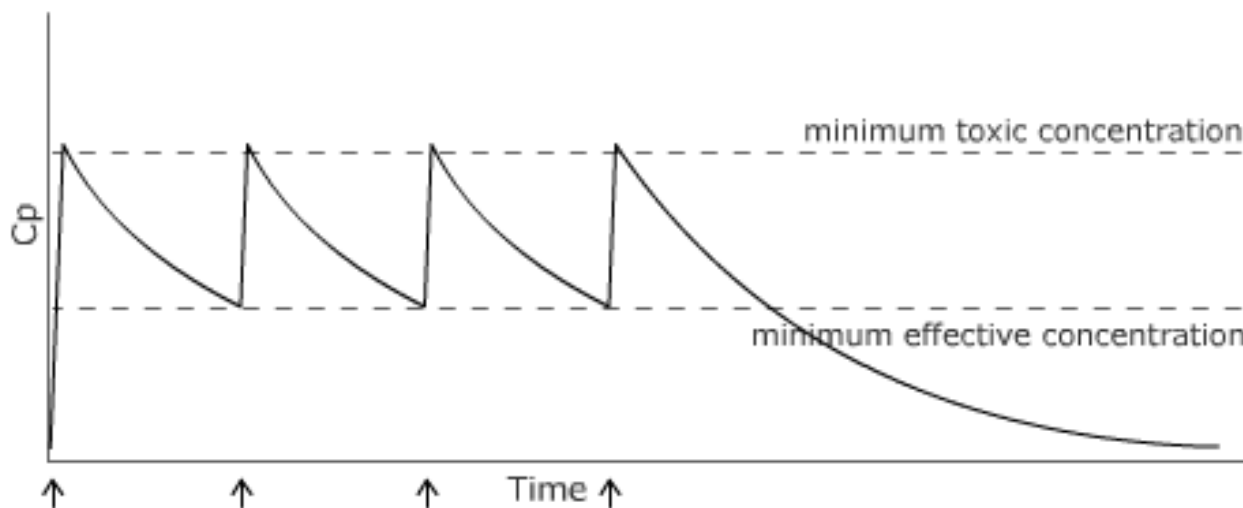
## i.v. infuze



# Opakované podání léčiv

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

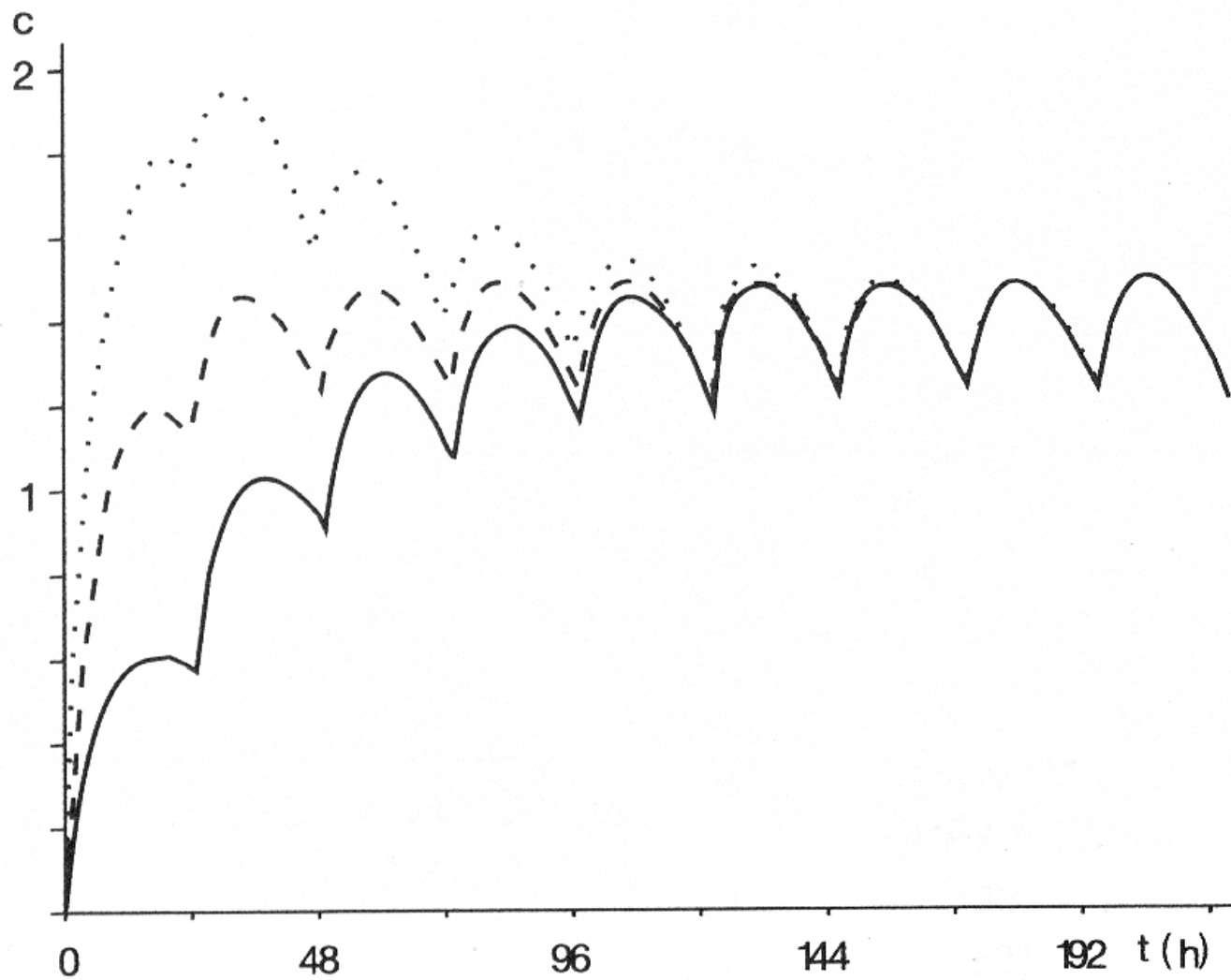
$$\text{rychlost přívodu [mg/min]} = Cl \times C_{ss}$$



# Opakované podání léčiv

- Může být **intra-** (opakované i.v. injekce) i **extravaskulární** (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**
- místo  $C_{SS}$  je zde ale popisována střední koncentrace v setrvalém stavu ( $C_{SS_{plato}}$ ), což je **průměrná koncentrace všech koncentrací naměřených během jednoho dávkovacího intervalu**

# Opakované podání léčiv





# Klinická farmakokinetika

## Terapeutické monitorování léčiv

(„Therapeutic drug monitoring“, TDM)

# Co je to TDM a co obnáší klinická farmakokinetika ?

**TDM = Therapeutic Drug Monitoring**

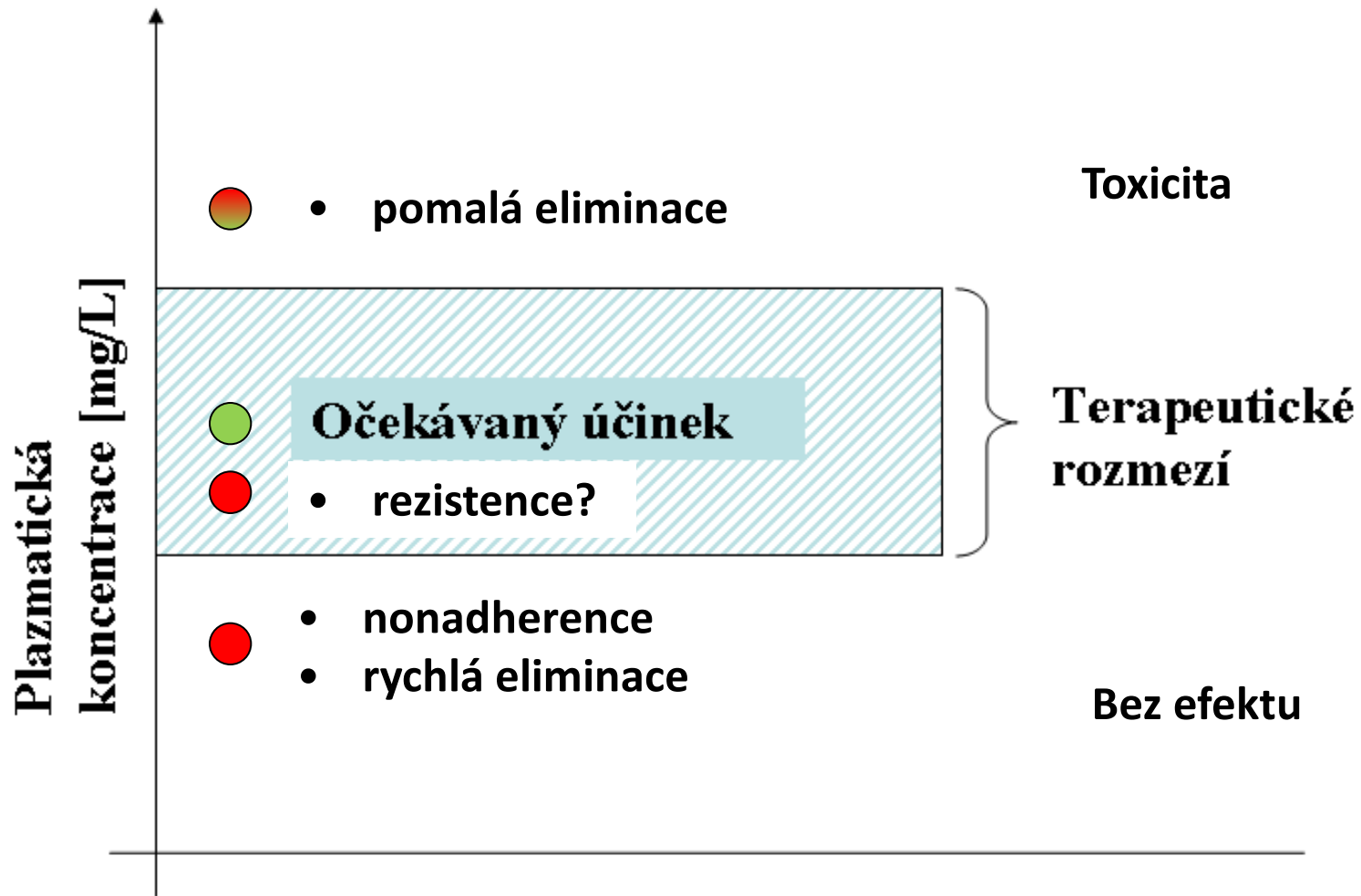
- stanovení koncentrací vybraných léčiv v biologickém materiálu (především v krvi)
- farmakokinetická analýza
- interpretace stanovených koncentrací léků
- doporučení individuální úpravy dávky léku potřebné k dosažení terapeutického optima v krvi
- s využitím PK softwaru (např. MW Pharm 3.30)

# Kdy uvažujeme o TDM?

- absence snadno měřitelného, bezpečného a validního ukazatele efektu léčby
- pokud vysoká koncentrace (toxicita) či nízká koncentrace (neúčinnost) léčiva může přímo ohrozit stav pacienta
- absence či slabá korelace „dávka – klinická odpověď“
- úzké terapeutické rozmezí
- u léčiv s obtížně definovatelnými klin. projevy předávkování nebo intoxikace
- u dlouhodobě léčebně podávaných
  
- je vhodné, aby u daného léčiva byla korelace plazmatickou koncentrací a klinickým efektem a/ nebo toxicitou
- je nutné, aby existovala dostupná validovaná, dostatečně citlivá a ekonomicky přijatelná **analytická metoda** pro stanovení koncentrací
- je známé referenční rozmezí účinných koncentrací léčiva

## Situace, kdy je užitečné TDM

- **potvrzení efektivních koncentrací** (referenční hodnota pro další průběh léčby)
- **optimalizaci dávky na podkladě dosažení terapeutického referenčního rozmezí** (např. pokud je efekt stávající léčby částečný/ neuspokojivý a zároveň naměříme plazmatické koncentrace pod dolní hranicí referenčního rozmezí)
- potvrzení suspektní toxicity (jsou přítomny známky toxicity daného léčiva a zároveň naměříme výrazně vysoké plazmatické koncentrace)
- **podezření na nedodržování či selhávání léčby z různých důvodů** (plazmatické koncentrace pod limitem detekce či výrazně neodpovídající danému dávkování, neobvyklý poměr plazmatických koncentrací mateřské látky a metabolitu, velmi vysoké/nízké plazmatické koncentrace při běžném dávkování a dobré adherenci)
- **korekce dávkování při změnách ledvinných funkcí**
- **posouzení vlivu komedikace** (aktuálně nasazena/ vysazena/ změněna dávka medikace, která může snížit/ zvýšit plazmatickou koncentraci sledovaného léčiva a potažmo jeho efekt, vliv zanechání kouření atd.);
- **posouzení vlivu stavů, kdy lze předpokládat významné změny v distribuci léčiva** (gravidita, ascites, edémy, kritické stavy, některá onemocnění, věkové a hmotnostní extrémny atd.)



# Správná klinická interpretace koncentrace léčiva v krvi:

Podmínky monitorování:

- 1/ znát skutečnou podanou dávku
- 2/ posuzovat se zřetelem k požadovanému terapeutickému účinku a závažnosti patologického stavu
- 3/ volba časového faktoru pro odběr vzorku
  - v období ustáleného stavu
  - vhodný časový odstup od poslední dávky
- 4/ kvalita analytické metody
- 5/ léčivo vhodné svými farmakokinetickými parametry k TDM
- 6/ Klinický farmakolog - interpretace výsledků TDM

## Optimalizace terapeutického režimu

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

### ZVÁŽIT:

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