

Farmakokinetické procesy a parametry

Mgr. Kristýna Nosková
Mgr. Jana Merhautová, Ph.D.

Farmakokinetika

- osud léčiva v organismu
- časový průběh koncentrací léčiv/metabolitů v biologických tekutinách a tkáních
- farmakokinetické děje:

ABSORPCE	A	} invaze
DISTRIBUCE	D	
METABOLIZMUS	M	} eliminace
EXKRECE	E	

+ vztah těchto dějů k farmakologickému účinku léčiv

„CO DĚLÁ ORGANISMUS S LÉČIVEM“

Obecné zákonitosti pohybu léčiva v organismu

- Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva**
lipofilní vs. hydrofilní, rozpustnost, velikost, náboj
- Prostup léčiva biologickými membránami**
lipofilní – pasivní difuze
hydrofilní – prostup přes póry
aktivní transport
vezikulární transport – pinocytóza, fagocytóza
- Vazba léčiva**
plazmatické bílkoviny
vazba na krevní buňky
vazba ve tkáních
vazba na receptor
- Perfuze tkání**
vysoká – mozek, srdce, játra a ledviny
nízká – tuková tkáň, kůže

Absorpce

- Průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do systémového řečiště
 - Nutná pro **celkový (systémový) účinek**
 - Nevýhodná u léčiv s **účinkem místním (lokálním)**

Rychlost absorpce

C_{max} – maximální koncentrace léčiva v plazmě po jednorázovém podání

T_{max} – čas, kdy léčivo dosáhne maximální koncentrace v plazmě

Rozsah absorpce

F – biologická dostupnost

Biologická dostupnost

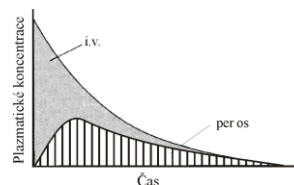
= podíl podané dávky, který se dostane do systémové cirkulace

- Nitrožilní podání F = 100 % (resp. 1)
- Extravaskulární podání F = 0-100 % (resp. 0-1)
- F 0-20% (0-0,2) → obvykle se léčivo touto cestou nepodává (výjimky!)
- Měřítka biologické dostupnosti = **plocha pod křivkou** plazmatických koncentrací (AUC – area under the curve)

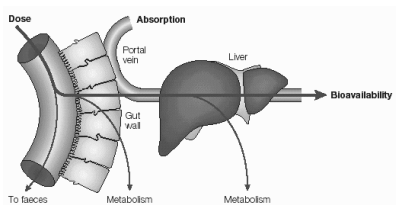
$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}}$$

Interaktivní schéma: http://icp.org.nz/icp_t6.html

AUC – area under the curve



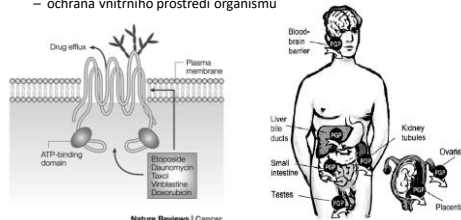
Presystémová eliminace Efekt prvního průchodu játry



Interaktivní schéma: http://icp.org.nz/icp_t6.html

P-glykoprotein

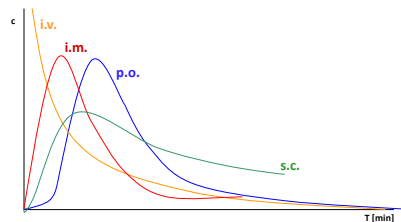
- transmembránová pumpa = aktivní efux molekul z buňky
- ochrana vnitřního prostředí organismu



Nature Reviews | Cancer

Faktory ovlivňující absorpci

- Způsob podání a plocha absorpce, prokrvení v místě podání
- Rozpustnost léčiva, koncentrační spád
- Patofyziologický stav, věk, pohlaví, tělesná hmotnost
- **Současné podání léčiv** – vliv na pH, motilitu, adsorpce...
- **Současné podání potravy** – zvýšení i snížení rychlosti i rozsahu absorpce (záleží na liposolubilitě, ev. složce stravy)



Distribuce

- dynamický děj
- rychlost distribuce** – závisí na:
 - vazbě na plazmatické a tkáňové proteiny
 - průniku přes biomembránu (lipofilita/hydrofilita léčiva)
 - průtoku krve orgánem

Distribuční objem V_d

$$V_d = \frac{D \cdot F}{C_p} [l]$$

- hypotetický, zdánlivý objem
- poměr mezi množstvím léčiva v organismu a dosaženou plazmatickou koncentrací

Interaktivní schéma: http://icp.org.nz/icp_t3.html

Faktory ovlivňující distribuci

- Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva
- Věk (poměr vody a tuku v organismu, méně albuminu v plazmě)
- Obezita/podvýživa
- **Hypalbuminemie** – při onemocnění jater, ledvin, při kachexii

Eliminace léčiva z organismu

Kinetika eliminace podle 1. řádu (= lineární farmakokinetika)

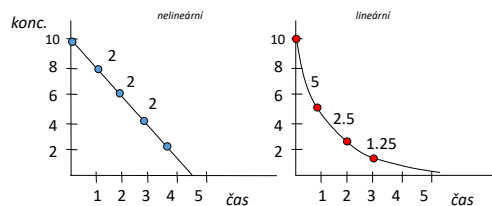
- rychlost eliminace klesá s klesající koncentrací LČ v plazmě

Kinetika eliminace podle 0. řádu (= nelineární farmakokinetika)

- rychlost eliminace se s koncentrací LČ v plazmě nemění

Interaktivní schéma – saturační kinetika: http://icp.org.nz/icp_t9.html

Kinetika eliminace 0. a 1. řádu



Eliminace léčiv – farmakokinetické parametry

Biologický poločas ($T_{1/2}$)

- čas potřebný k tomu, aby se množství léčiva v organismu snížilo na polovinu [hod]
- léčivo je z organismu úplně odstraněno za 4-5 biologických poločasů

Clearance (Cl) $Cl_{TOT} = Cl_{REN} + Cl_{HEP} + Cl_{PUL} \dots$

- objem plazmy, která se zcela očistí od léčiva za jednotku času [l/hod]

Metabolismus (biotransformace)

- Játra, ale i stěna střevní, ledviny a jiné tkáně

Enzymatické procesy

- **bioaktivace (proléčiva, prodrugs)**

levodopa – dopamin

enalapril – enalaprilát

cyklofosamid – fosforamid-N-yperit

- **biodegradace**

Metabolismus (biotransformace)

1. fáze:

- oxidace, redukce, hydrolyza → zvyšuje se hydrofilita molekuly
- cytochrom P450, dehydrogenázy

2. fáze:

- konjugace → zvyšuje se velikost molekuly i hydrofilita

Metabolit

- účinný („vice/méně“)
- neúčinný
- toxický (změněné biologické vlastnosti)

Cytochrom P450

Léčiva jsou nejčastěji substráty:

- **CYP3A4**
- CYP2C19
- CYP2C9
- CYP2D6
- CYP1A2

- částečná substrátová specifita
- genetické polymorfismy

Inhibitory	Induktory
<ul style="list-style-type: none"> • Azolová antimykotika • Makrolidy • Inhibitory virových proteáz • Grepfruit, pomelo 	<ul style="list-style-type: none"> • Karbamazepin • Rifampicin • Třezalka • Alkohol chronicky • PAH (kouření) • Brukvovitá zelenina

Faktory ovlivňující metabolismus

- Věk, pohlaví, funkční stav biotransformačních orgánů
- **Potrava:**
 - Induktory/inhibitory CYP450
 - Induktory konjugčních enzymů – brukvovitá zelenina, sója, citrusy

Exkrece

- **Játra/žluč** → **stolice**
 - **Ledviny/moč**
 - Plíce/dech
 - Kůže/pot
 - Bronchiální žlázy/hlen
 - Sliny, slzy
 - **Mateřské mléko** – užívání léčiv při kojení
- } nejvýznamnější cesty

Ledviny – hlavní exkreční cesta

- glomerulární filtrace
 - MW < 60 000 D
- tubulární sekrece – transportéry
 - organické kyseliny
 - furosemid, thiazidová diuretika
 - peniciliny
 - konjugáty glukuronidy
 - organické báze
 - morfin
- tubulární reabsorpce
 - diazepam

alkalizace
hydrogenuhličitan sodný

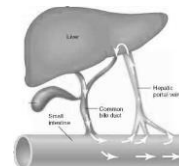
acidifikace
chlorid amonný
kyselina askorbová

Exkrece játry

- Látka prostupuje 2 membránami hepatocytu – bazolaterální, apikální
- Metabolity LČ se vylučují hlavně **pasivní difúzí**, dále **aktivním transportem** (glukuronidy, žlučové kyseliny, peniciliny, tetracykliny atd.)

ENTEROHEPATÁLNÍ OBĚH

- Metabolity ve střevě – enzymatické hydrolyzá (mikrobiota) → uvolnění lipofilní molekuly → opětovné vstřebávání



Faktory ovlivňující exkreci

- Věk, funkční stav exkrečních orgánů

Potrava

- pH moči – souvislost se způsobem stravování
- Stav střevní mikrobioty – enterohepatální recirkulace

Videa ke zopakování a shrnutí

<https://youtu.be/NKV5iaUVBUI>

<https://youtu.be/uOcpsXMJcIk>