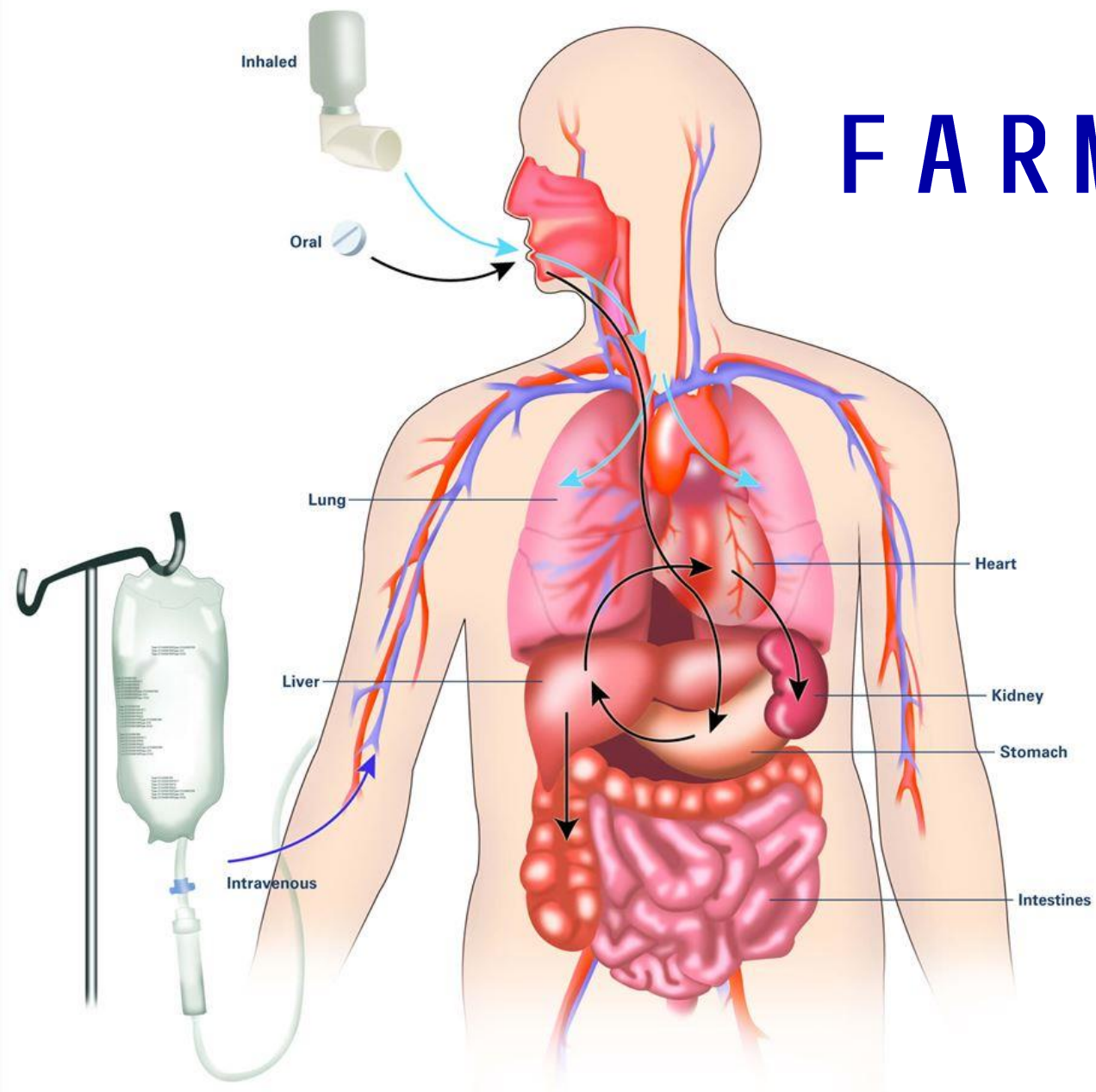


FARMAKOKINETICKÉ PROCESY A PARAMETRY



Mgr. Jana Kubátová, Ph.D
jana.kubatova@med.muni.cz.

Farmakokinetika: „Co dělá organismus s léčivem?“

- Osud léčiva v organismu
- Časový průběh koncentrací léčiv a/nebo jejich metabolitů v tělesných tekutinách a tkáních
- Farmakokinetické děje:

ABSORPCE

A

DISTRIBUCE

D

METABOLISMUS

M

EXKRECE

E

+ vztah těchto dějů k účinku léčiv

Pohyb léčiva v organismu

= překonávání biologických bariér

– Charakter, snadnost a míru pohybu léčiva v organismu určují:

1. Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva

velikost molekuly, náboj (ionizace)

rozpustnost, rozdělovací koeficient (lipofilita vs. hydrofilita)

2. Afinita léčiva a následná vazba na

plazmatické proteiny

erytrocyty

proteiny ve tkáních

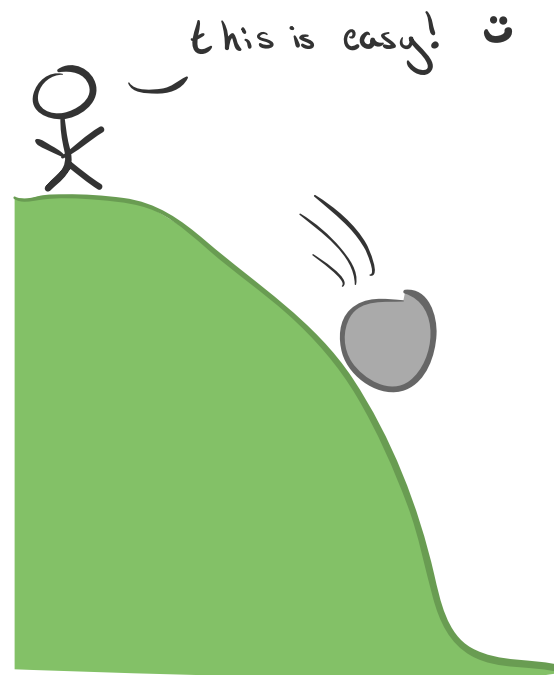
3. Prokrvení (perfuze) tkání

vysoká – mozek, srdce, játra a ledviny

nízká – tuková tkáň, kůže

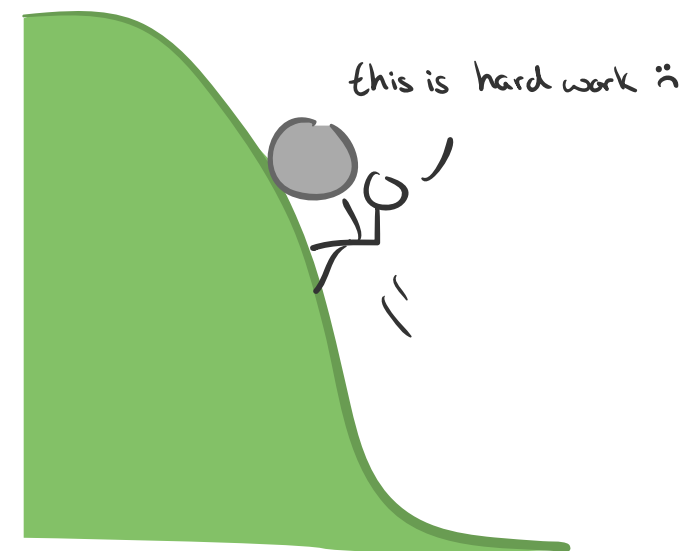
Vstup léčiva do buňky

- Prostup léčiva přes lipofilní cytoplazm. membránu
- **Pasivní difúze**
- **Facilitovaná difúze** (póry)
- **Aktivní transport** (transportní proteiny)
- **Vezikulární transport**
 - pinocytóza (velké molekuly)



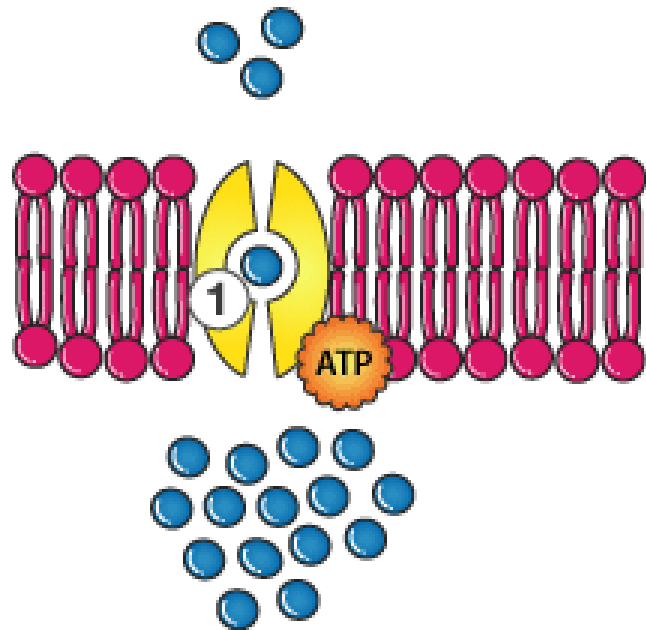
Passive Transport

VS.

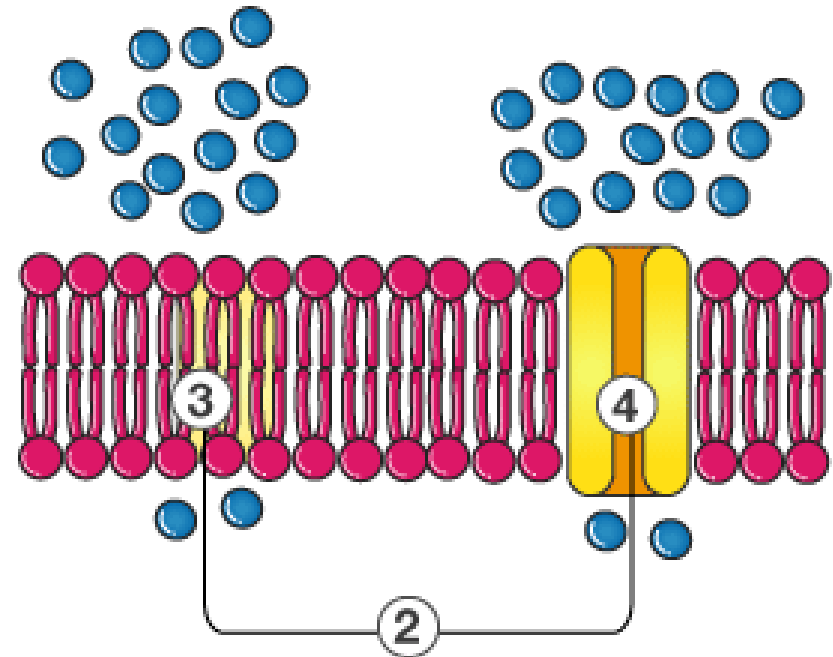


Active Transport

ACTIVE AND PASSIVE TRANSPORT



Vs.



1 Active transport

2 Passive transport

3 Diffusion

4 Facilitated diffusion

Absorpce

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

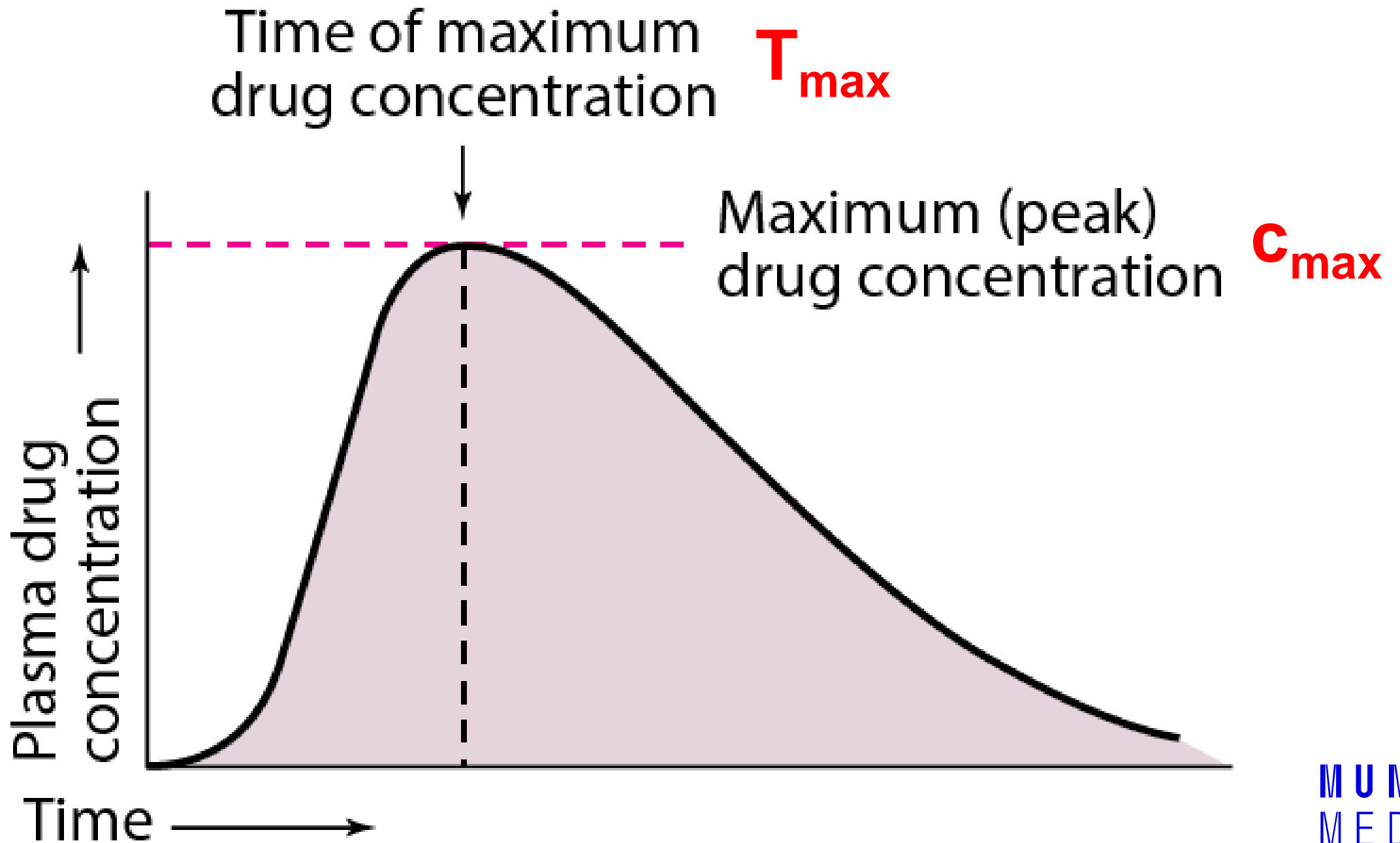
Rychlost absorpce

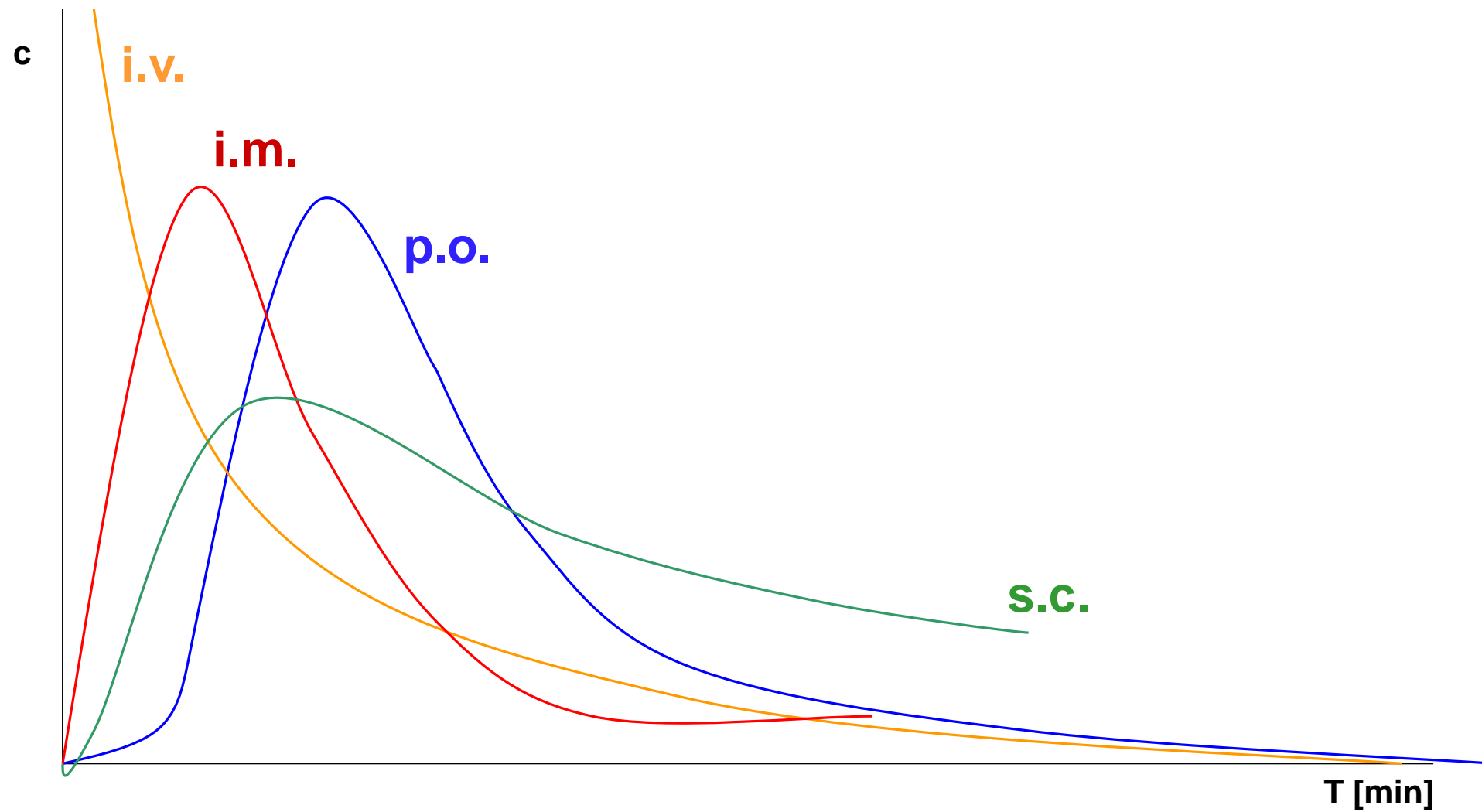
C_{\max} – maximální koncentrace léčiva v plazmě po jednorázovém podání

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

Rozsah absorpce

F – biologická dostupnost

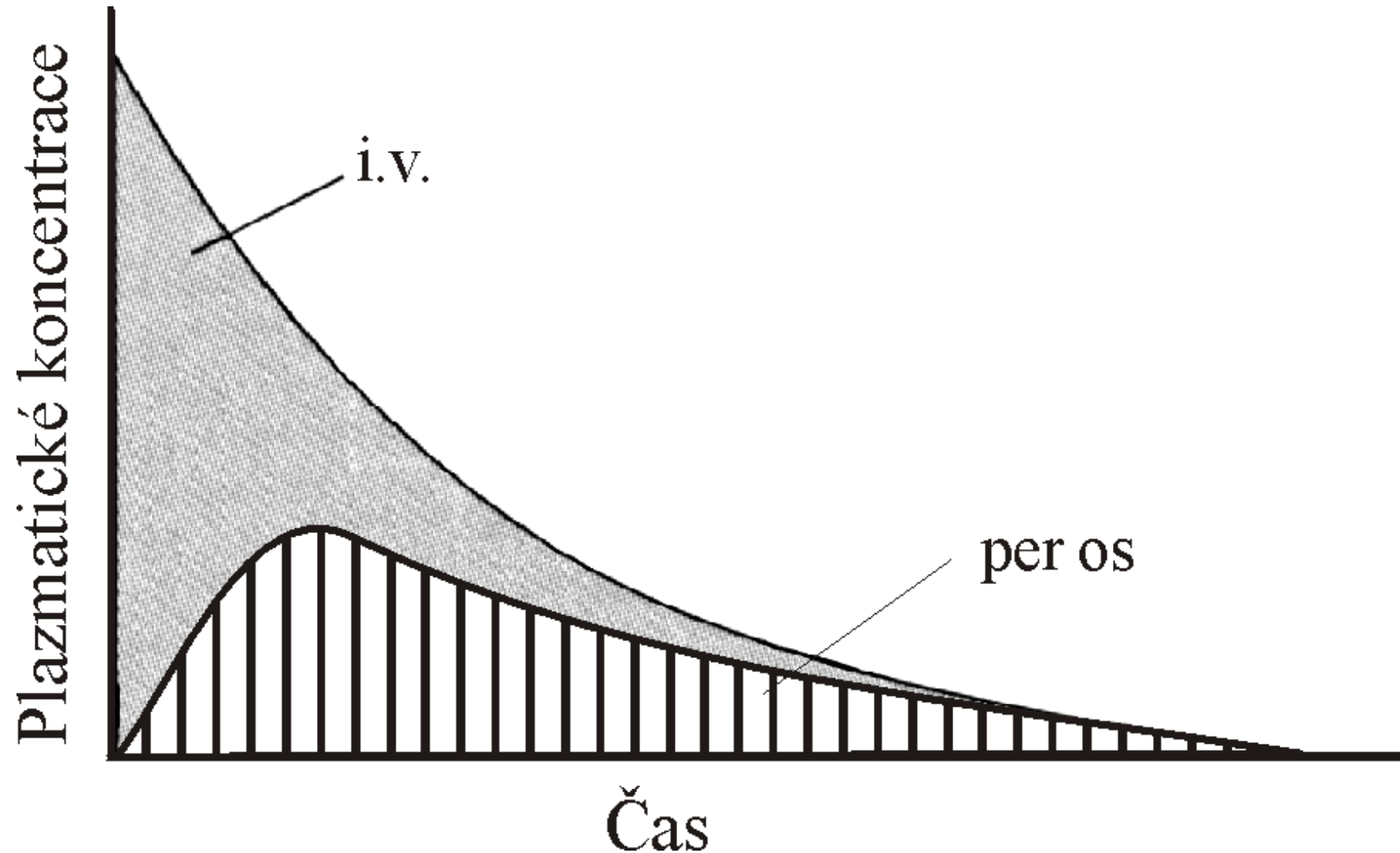




Biologická dostupnost (F)

- = **podíl podané dávky, který se dostane do systémové cirkulace**
- i.v. podání $F = 100 \%$ extravaskulární podání $F = 0-100 \%$
- Výběr, srovnání způsobů podání léčiva + stanovení dávky
- Nízká F (0–20 %) → obvykle se léčivo touto cestou nepodává, pokud potřebujeme dosáhnout systémového účinku (výjimky)
- Měřítko biologické dostupnosti = **plocha pod křivkou** plazmatických koncentrací (AUC – *area under the curve*)
- Vizualizace: http://icp.org.nz/icp_t6.html (modul 3)

AUC – area under the curve



Faktory ovlivňující absorpci

- Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva
- Způsob podání a plocha absorpce, prokrvení v místě podání
- Patofyziologický stav, věk, pohlaví, tělesná hmotnost
- Presystémová eliminace

- **Současné podání léčiv** – vliv na pH, motilitu GIT, adsorpce...
- **Současné podání potravy** – zvýšení i snížení rychlosti i rozsahu absorpce

Absorpce léčiv a potrava

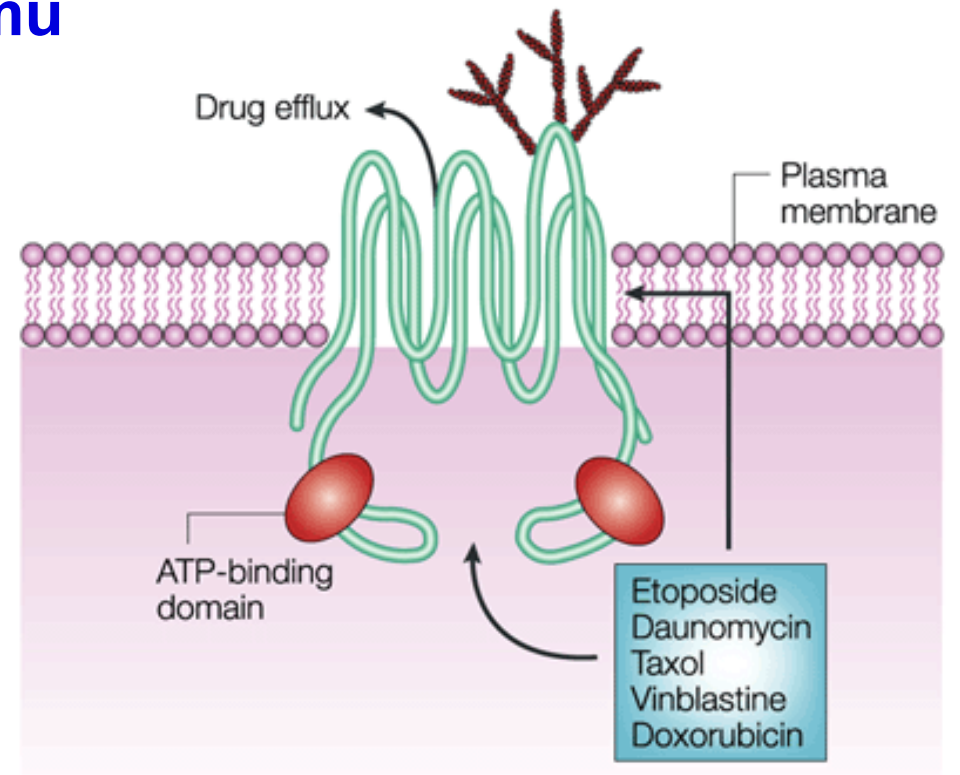
- Současné podání – zvýšení T_{max} , F se obvykle významně nemění
 - Lipofilní léčiva a strava bohatá na tuky – zvýšení c_{max} a tedy i F
 - Žádoucí i nežádoucí
 - Může podpořit účinek, ale i vést k předávkování a toxicitě
 - Interakce typu chemické reakce, adsorpce – snížení c_{max} a F
 - Obvykle nežádoucí
 - Ovlivnění motility GIT (např. průjem z dietní chyby)
 - Zrychlení pasáže snižuje c_{max} a F
- **Užívání léčiv na lačno/s jídlem/po jídle** – potřeba dodržovat!

Presystémová eliminace a efekt prvního průchodu játry

- Presystémová eliminace = léčivo je zmetabolizováno dříve, než dosáhne systémového oběhu
 - Metabolismus léčiva v enterocytech
 - Metabolismus léčiva při prvním průchodu játry (portálním oběhem)
 - Má vliv na výběr způsobu podání léčiva, volbu dávky
- Vizualizace: http://icp.org.nz/icp_t6.html (Modul 1 a 2)

P-glykoprotein

- Transmembránová pumpa = aktivní eflux molekul z buňky, spotřeba ATP
- **Účel: ochrana vnitřního prostředí organismu**
- Játra, tenké střevo, ledviny, placenta, hematoencefalická bariéra, testikulární bariéra...



Distribuce = rozptýlení léčiva v organismu

- Dynamický děj – ustalování rovnováhy koncentrací léčiva mezi tělesnými tekutinami a tkáněmi

Distribuční objem V_d

- Popisuje distribuci, pomáhá vzájemně porovnat distribuci různých léčiv
- Hypotetický, zdánlivý objem
- Poměr mezi množstvím léčiva v organismu a dosaženou plazmatickou koncentrací léčiva
- Vizualizace: http://icp.org.nz/icp_t3.html (Modul 3)

Ovlivnění distribuce

- Vazba léčiva na plazmatické a tkáňové proteiny, na erythrocyty
- Vazba na plazmatické proteiny
 - **Albumin**, méně α -kyselý glykoprotein, β -globulin
 - Účinek má pouze tzv. **volná frakce léčiva** (cca 1 %) = to, co se nenašlo
- Schopnost průniku přes biomembrány (hl. lipofilita/hydrofilita léčiva)
- Prokrvení tkáně
- **Věk** – poměr voda/tuk v organismu, albuminemie
- **Nutriční stav** – obezita/hypalbuminemie



Stejná dávka



Hypalbuminemie

Méně vazebných míst pro léčivo

Vyšší volná frakce

Riziko předávkování, toxicity

Normální albuminemie

Dostatek vazebných míst pro léčivo

Správná velikost volné frakce

Metabolismus léčiv (biotransformace)

- Přeměna na léčiva na farmakologicky aktivní nebo neaktivní metabolity
- Chemické reakce katalyzované **enzymy**, které vedou ke **zvýšení hydrofility a zvětšení molekuly léčiva** = podpora exkrece
- Jedno- až dvoufázový proces, ale některá léčiva nejsou vůbec metabolizována
- Játra, enterocyty, ledviny, krevní plazma i jiné tkáně
- Aktivace: proléčivo na léčivo (aktivní metabolit) – např. inhibitory ACE, sulfasalazin, některá antivirotika, cefalosporiny pro p.o. podání aj.

Dvě fáze metabolismu léčiv

1. fáze: oxidace, redukce, hydrolýza

- Zvyšuje se hydrofilita molekuly
- Účastní se cytochrom P450 a další oxidázy, reduktázy, dehydrogenázy, hydrolázy (esterázy)

2. fáze: konjugace s glukuronátem, sulfátem, acetátem, glutathionem aj.

- Zvyšuje se velikost molekuly i hydrofilita
- Účastní se transferázy
- **Metabolismus léčiv ovlivňuje:** věk, pohlaví, funkční stav a nemoci biotransformačních orgánů, současně užívaná léčiva, složky potravy

Cytochrom P450

Léčiva jsou nejčastěji substráty:

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

- Částečná substrátová specifita
- Genetické polymorfismy

Inhibitory

- Azolová antimykotika
- Makrolidy
- Inhibitory virových proteáz

- Grepfruit, pomelo

Induktory

- Karbamazepin
- Rifampicin

- Třezalka
- Alkohol chronicky
- PAH (kouření)
- Brukvovitá zelenina

Exkrece = vylučování léčiv z organismu

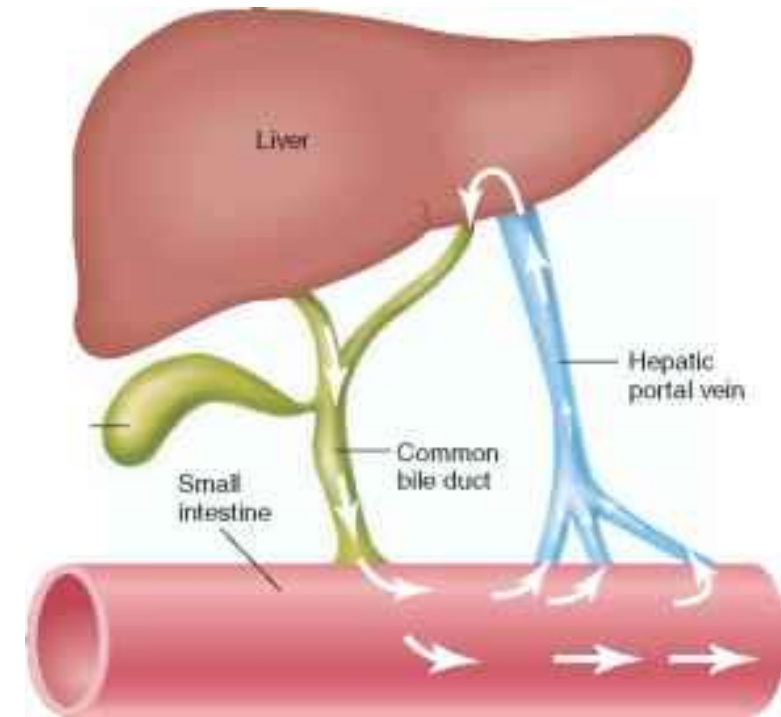
- Hlavní exkreční orgán = **ledviny** – vylučují hydrofilní látky do **moči**
- **Játra** přeměňují látky lipofilní na méně lipofilní až hydrofilní – vyloučení do **žluči** → do stolice a/nebo zpět do krve → ledvinami do moči
- Při kojení **mléčná žláza** → **mateřské mléko**
- Plíce → dech
- Minoritní cesty: potní žlázy, slinné žlázy, slzné žlázy, bronchiální žlázy, žlázy v prostatě...

Renální exkrece

- **Pasivní glomerulární filtrace** – molekuly < 60 000 Da
- **Aktivní tubulární sekrece** – pomocí transportních proteinů
 - OCTs (organic cation transporters), OATs (organic anion transporters), P-gp
 - Některá diuretika (furosemid, thiazidy), cytostatika (cisplatina, metotrexát), peniciliny, indometacin, opioidy morfin a petidin atd. + metabolity léčiv v podobě konjugátů
- **Pasivní tubulární reabsorpce** – z prim. moči zpět do krve
- **Vliv pH** – ionizace vylučovaných molekul:
 - Slabé báze – podpora vylučování při okyselení moči (NH_4Cl , vit. C)
 - Slabé kyseliny – podpora vylučování při alkalizaci moči (NaHCO_3)

Exkrece játry

- Do žluči jsou metabolity vylučovány **pasivní difúzí** nebo **aktivním transportem** (OATs, OCTs, P-gp)
- Po vyloučení žluči do střeva metabolity:
 - a) Postupují s tráveninou, jsou vyloučeny **stolicí**
 - b) Absorbují se zpět do krve → exkrece renálně **močí**
 - c) Podstupují **enterohepatální oběh**: střevní mikrobiota enzymaticky hydrolyzuje konjugáty → portální oběh → játra → systémová cirkulace (možnost farmakologického účinku, je-li metabolit aktivní)
- Pro účinek některých léčiv je nezbytná **intaktní střevní mikrobiota** (např. hormonální antikoncepce)



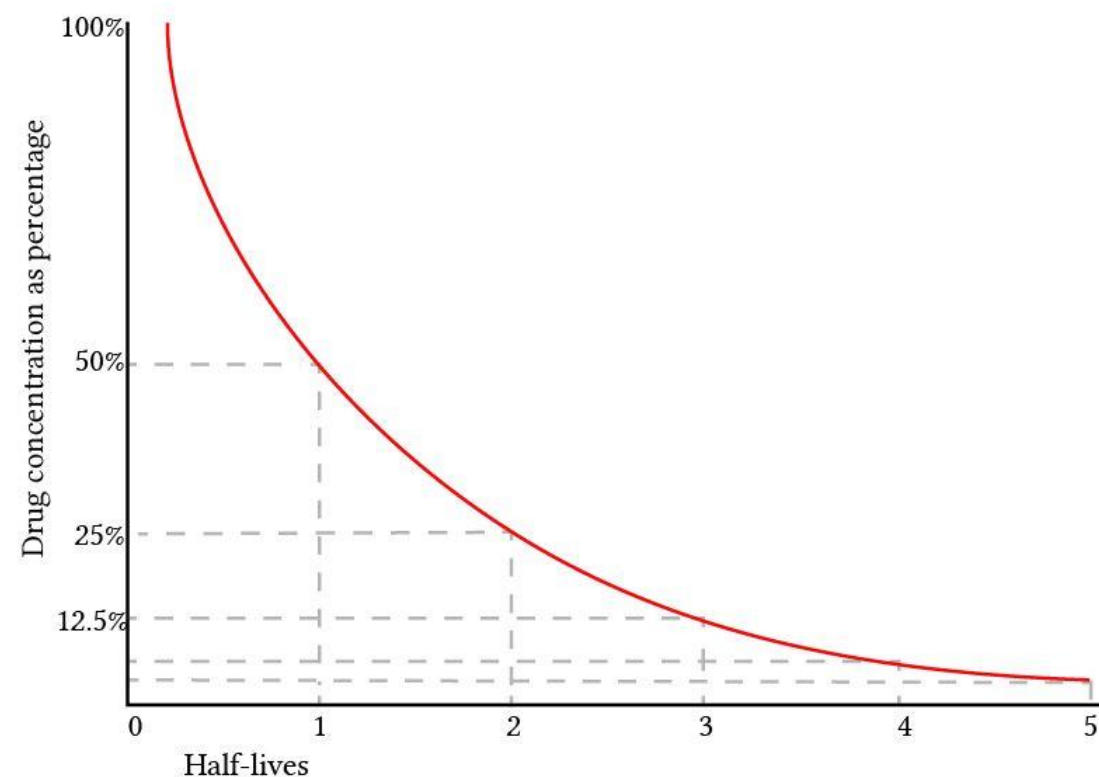
Matematický popis eliminace léčiva z organismu

Eliminace = metabolismus a exkrece léčiva

Kinetika eliminace podle 1. řádu

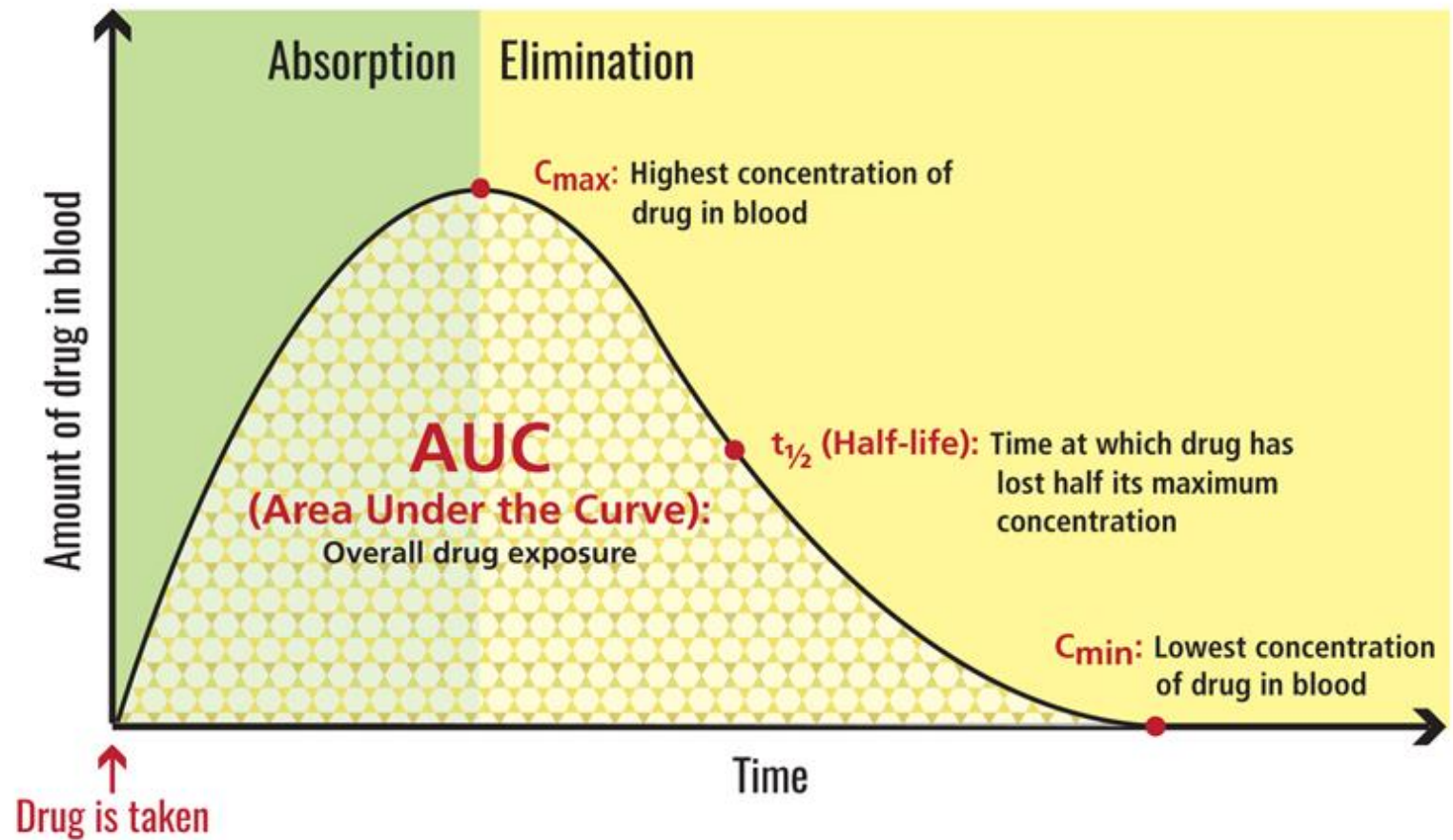
- Rychlost eliminace klesá s klesající koncentrací léčiva v krevní plazmě
- „Čím nižší koncentrace, tím nižší rychlost eliminace“
- „Čím méně je léčiva v organismu, tím pomaleji je z organismu odstraňováno“
- Nejběžnější charakter eliminace, u většiny léčiv

First-order kinetics of elimination on a linear scale



Biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$)

- Čas potřebný k tomu, aby se množství léčiva v organismu snížilo na polovinu
- Léčivo je z organismu úplně odstraněno za 4–5 $t_{1/2}$



Clearance (Cl)

- **Objem plazmy, která se zcela očistí od léčiva za jednotku času [l/hod]**
- Celková clearance je součtem jednotlivých orgánových clearance (obvykle zjednodušeně $Cl_{TOT} = Cl_{REN} + Cl_{HEP}$)
- V klinické praxi je významná renální/hepatální clearance u konkrétního léčiva – volba léčiva nebo změny dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin/jater