

FARMAKOKINETIKA I

JANA HROUDOVÁ

FARMAKOLOGICKÝ ÚSTAV

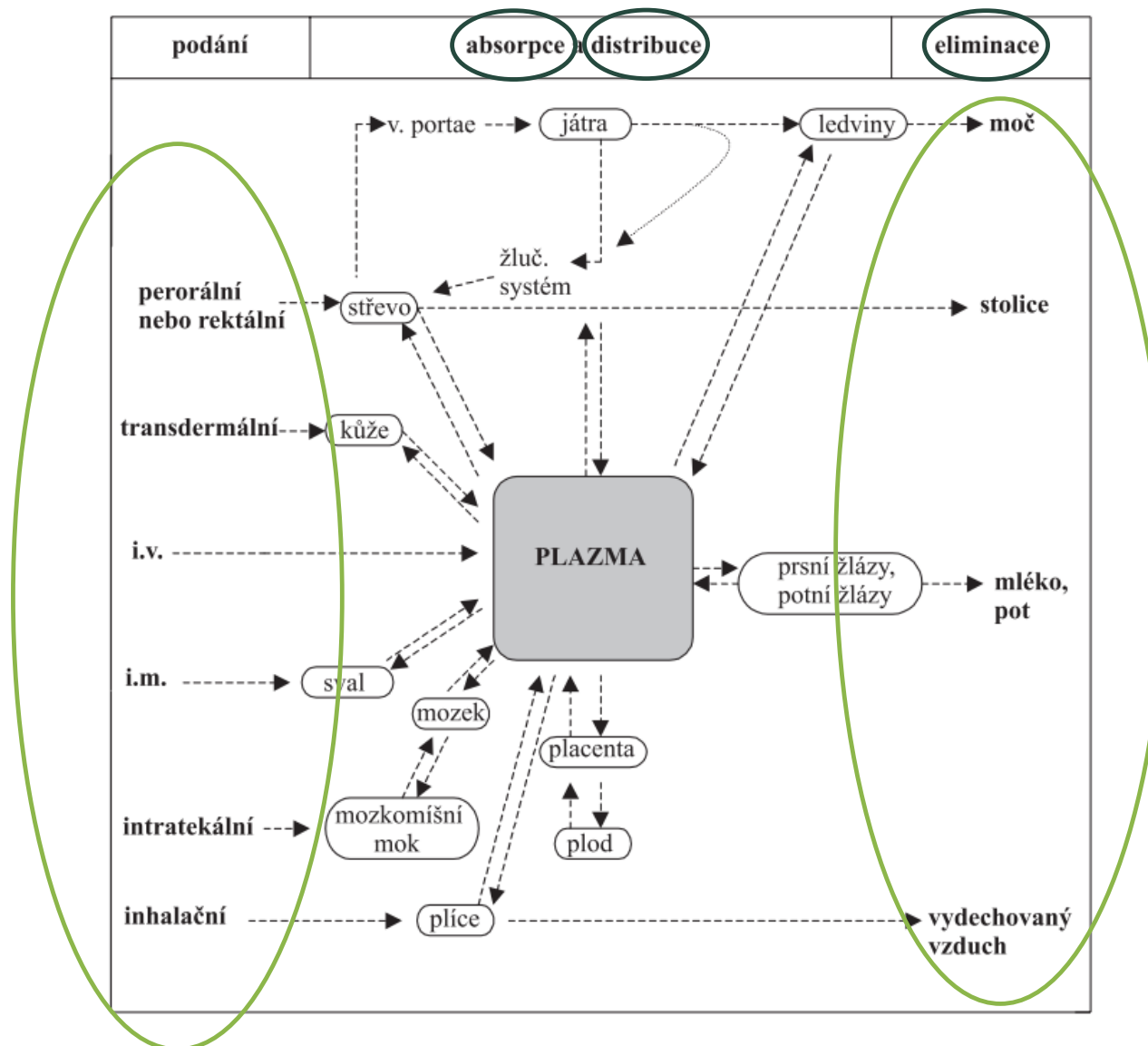
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA, UNIVERZITA KARLOVA



FARMAKOKINETIKA

- Studuje osud léčiva v organismu, kvalitativně a kvantitativně popisuje farmakokinetické děje:
 - **Absorpce** – vstřebávání léčiva, přestup léčiva z místa podání do krve (do systémového řečiště)
 - **Distribuce** – rozptýlení léčiva v organismu, proces, přestup léčiva z krevního řečiště do tělesných tkání a orgánů
 - **Metabolismus** – biotransformace, souhrn biochemických reakcí, při kterých jsou endogenní i exogenní látky přeměňovány a vznikají metabolity
 - **Exkrece** – vyloučení léčiva, děje, kterými tělo vylučuje mateřskou látku a její metabolity
- Eliminace = metabolismus + exkrece

Farmakokinetické děje – znázornění:



FYZIKÁLNĚ CHEMICKÉ VLASTNOSTI LÉČIVA

- Rozpustnost ve vodě
- Rozpustnost v tucích
 - Hodnoceno podle rozdělovacího koeficientu
- Acidobazické vlastnosti
 - Většina léčiv jsou slabé kyseliny, slabé zásady
 - Henderson-Hasselbachova rovnice
- Molekulová hmotnost
 - Většina léčiv - M_w 100 do 1000, menší hmotnost má lithium, větší mají peptidy
 - Léčiva o nižší hmotnosti snadno procházejí přes póry v biomembránách
- Tvar molekuly

ACIDOBAZICKÉ VLASTNOSTI LÉČIVA

- Řada léčiv jsou elektrolyty
- Slabé kyseliny nebo zásady se ve vodném prostředí disociují v závislosti na pH
- Sílu kyselin a zásad lze charakterizovat disociační konstantou (pK_a)
- Stupeň disociace rozhoduje o jejich prostupu přes biomembránu volnou difúzí
- Látka lépe prochází membránami v nedisociované formě (je lépe rozpustná v tucích)
- **Henderson-Hasselbachova rovnice:**
- pro slabé kyseliny: $K_a \quad AH \leftrightarrow A^- + H^+$
 - $pK_a = pH + \log [AH]/[A^-]$
- pro slabé zásady: $K_b \quad B + H^+ \leftrightarrow BH^+$
 - $pK_b = pH + \log [BH^+]/[B]$

Je-li $pH = pK_a$... 50% léčiva je v disociované formě a 50% v nedisociované (protonová báze BH^+ a aniont slabé kyseliny A^- jsou v tucích nerozpustné formy léčiva)

ROZPUSTNOST LÉČIVA

- Léčiva velmi málo rozpustná ve vodě se velmi málo a pomalu vstřebávají
- Čím více je léčivo rozpustné v tucích, tím snadněji prostupuje biomembrány cestou pasivní difúze
- Pro rychlost difúze je zásadní rozpustnost v tucích a s ní související hodnota rozdělovací koeficientu
- **Rozdělovací koeficient** - v systému voda/oktanol
- Rozpustnost ve vodném prostředí:
- Látky kyselé povahy: čím je pH vyšší (prostředí je zásaditější), je vyšší ionizace látky a větší rozpustnost takové látky ve vodném prostředí
- Látky zásadité povahy: čím je pH nižší (prostředí je kyselější), je vyšší i jejich ionizace, a tím je rozpustnost slabých zásad větší

PROSTUP LÉČIV BIOLOGICKÝMI MEMBRÁNAMI

- Organismus lze chápat jako soubor oddílů (kompartmentů) oddělených bariérami
- Léčiva prostupují přes biologické membrány:
 - **Prostou/volnou difúzí**
 - Facilitovanou difúzí
 - Filtrací
 - Prostup léčiva přes membránové póry
 - Aktivní transport – symport, antiport
 - Endocytóza – pinocytóza, fagocytóza
 - Eflux – P-glykoprotein

PROSTUP LÉČIV BIOLOGICKÝMI MEMBRÁNAMI

Prostá difúze

- Jedná se o děj probíhající ve směru koncentračního gradientu
- Hnací silou je konc. rozdíl volné neionizované formy léčiva na obou stranách membrány
- Probíhá bez dodání energie
- Rychlost pasivní difuze je určena Fickovým zákonem:
 - $T = P \cdot A \cdot (C_1 - C_2) / S$
 - T = tok, P = koeficient permeability, A = absorpční plocha, S = síle membrány, C1 – C2 = koncentrační gradient

Facilitovaná difúze

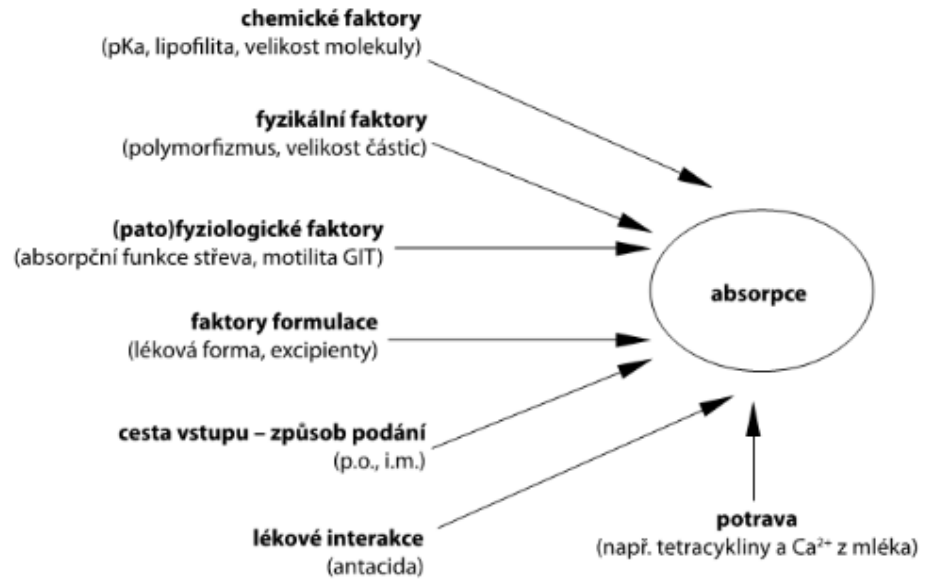
- na přenosu příslušné molekuly se podílí specifické membránové proteiny

Prostup léčiva přes membránové póry

- Je vymezen velikostí pórů, dovolují vstup pouze mol. menším než průměr póru (buněčné membrány 0,4 nm, u stěny tenkého střeva 0,6-0,8 nm, u krevní kapilár, glomerulů 3-4 nm)

PROSTUP LÉČIV BIOLOGICKÝMI MEMBRÁNAMI

- **Spřažený transport**
- Jedná se o přenašečový systém, který je sám o sobě pasivní, ale je spřažen s jiným energií spotřebovávajícím systémem
 - Symport - přenos stejným směrem (Na^+ a glukózy)
 - Antiport - přenos opačným směrem (Ca^{2+} a Na^+ iontů)
- **Aktivní transport**
- Proti gradientu svého elektrochemického potenciálu
- Energie je získaná např. štěpením ATP
- Význam v ledvinných tubulech, na kanalikulární membráně hepatocytů, v biliárním traktu, v membránách HEB a v GIT
- **Vezikulární transport**
- Vytváří se vychlípeniny membrány
 - Pinocytóza - přenos ve vodě rozpustných molekul
 - Fagocytóza - přenos nerozpuštěné mol.
- P-glykoprotein - transmembránová pumpa, zajišťuje eflux z buňky (např. cytostatik)



ABSORPCE

VIZ LÉKOVÉ FORMY A CESTY PODÁNÍ

ABSORPCE

- Přesun rozpuštěného léčiva z místa podání do krve – tato fáze u i.v. nebo i.a. aplikace chybí
- Biologická dostupnost – bioavailability (BAV):
- Určuje, jaké podíl léčiva se z LP dostane do systémového řečiště
- Příčiny neúplné BAV:
 - ✓ Špatná rozpadavost tablet
 - ✓ Omezená rozpustnost léčiva
 - ✓ Degradace léčiva (pH, trávící enzymy, mikroflóra GIT)
 - ✓ Vazba na potravu, lékové interakce (LI)

OBECNÉ ZÁKONITOSTI:

- Vlastní vstřebávání (absorpce), tj. průnik látky biomembránami
- Pasivní difúze – nejdůležitější mechanismus vstřebávání léčiv
- Aktivní transport – přirozené látky + analoga (glukóza, AMK)
- Filtrace, pinocytóza
- Žaludek: ion trapping slabých zásad, vstřebávání slabých kyselin
- Tenké střevo – největší absorpční plocha, místem vstřebávání největšího počtu léčiv
- Vstřebávání v tlustém střevě – omezený význam (retardované LF)

✓ **Slabé kyseliny se lépe vstřebávají v žaludku**

✓ **Slabé zásady se lépe vstřebávají v tenkém střevě**

ZPŮSOBY PODÁNÍ LÉČIV

Parenterální podání

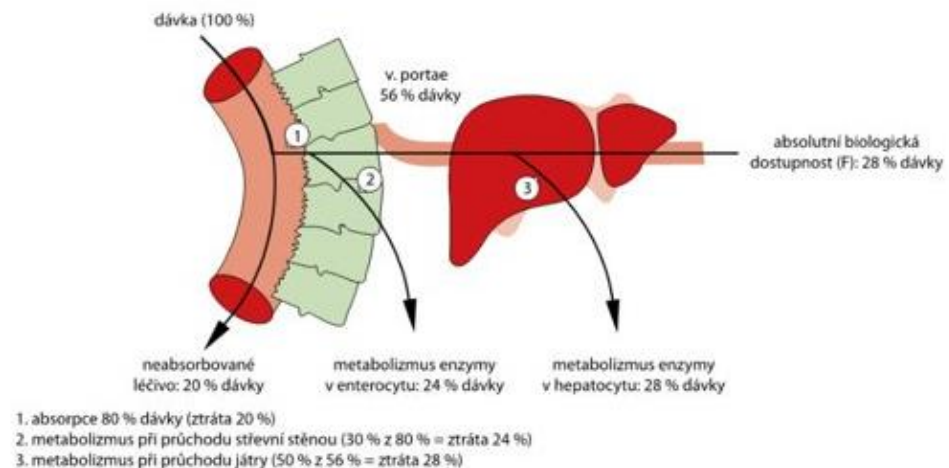
- Orální podání
- Sublinguální, bukální a gingivální podání
- Do vask. systému: i.v., i.a.
- Mimo vaskulární systém: s.c., i.m., epidurální, intraoseální, ...
- Inhalační
- Transdermální
- Intranasální
- Intravaginální, intrauterinní

Enterální podání

- Perorální
- Rektální

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ BIOLOGICKOU DOSTUPNOST

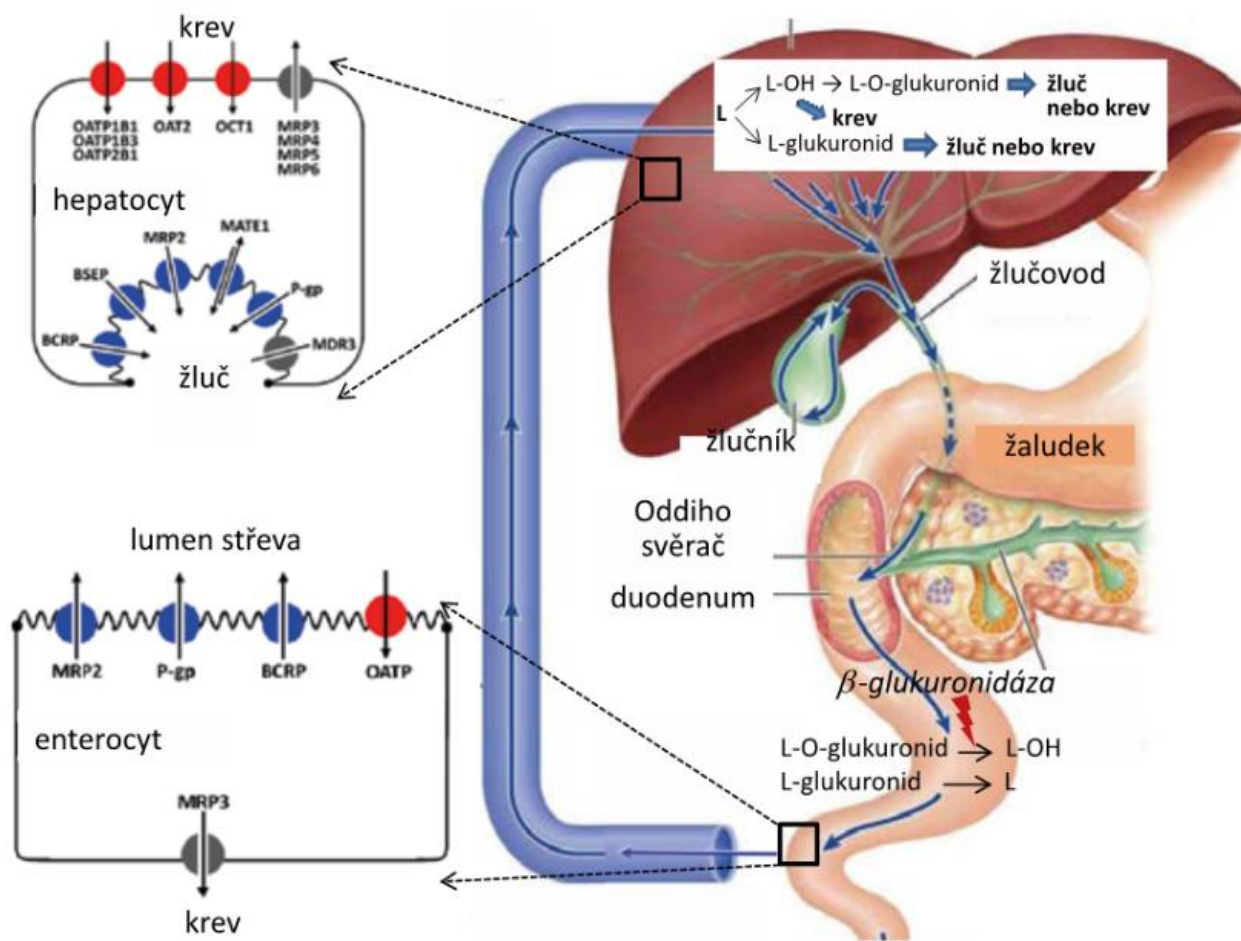
- **Presystémová eliminace**, účinek prvního průchodu
- Eliminace látky před dosažením systémové cirkulace
- V těle se projeví výrazným snížením podílu léčiva z podané dávky
- Krevní cévy vedou léčivo vstřebažené v tenkém/tlustém střevě přes vrátnicový oběh via v. portae do jater, kde může dojít k extrakci nebo biotransformaci na neaktivní metabolit
- Př. morfin, pethidin



ENTEROHEPATÁLNÍ CIRKULACE

- Po vyloučení léčiva žlučí do tenkého střeva je možná jeho reabsorpce zpět do portálního oběhu
- Léčivo je opět extrahováno hepatocyty a část se dostává zpět do krevního řečiště
- Důsledkem je prodloužení doby terapeutických hladin a prodloužení účinku (př. digoxin)
- Konjugáty jsou často více hydrofilní a vyloučí se
- Tělo šetří endogenní látky – vit. B₁₂, D, žlučové kyseliny

ENTEROHEPATÁLNÍ CIRKULACE



PARENTERÁLNÍ PODÁNÍ

- **I.v.** - intravenózní, do žíly
 - podání injekce, infuze přímo do žilního řečiště, účinek do 2 min.
 - 100% biologická dostupnost, obchází presystémové eliminace
- **I.m.** - intramuskulární, do svalu
 - Obchází 1st pass effect, lze aplikovat dep. preparáty (suspenze, emulze)
 - Nevýhodou: bolestivost, možnost vzniku nekrózy, infekce
- **S.c.**
 - Účinek do 15-20 minut, podobné i.m.
- **I.d.** - intradermální
- **Ith.** - intrathekální aplikace
 - Do subarachnoideálního prostoru, přímo do liquoru do subarachnoideálního nebo subdurálního prostoru
- **Epidurální aplikace**
 - Léčivo se aplikuje extradurálně, tedy nad tvrdou plenu, k výstupům kořenů míšních, aplikují se LA s cílem blokovat nervové kmeny

ENTERÁLNÍ PODÁNÍ

- **Perorální podání**
- Po p.o. podání musí dojít k uvolnění léčiva z LF a jeho rozpuštění v trávící šťávě GIT:
 - Desintegrace – rozpad LF na menší částice, agregáty
 - Desagregace – rozpad agregátů na částice nerozpuštěného lč.
 - Disoluce – rozpuštění léčiva
- **Podání per rectum**
- Účinek se dostaví do 20-30 minut
- Malá plocha, s bohatým cévním řečištěm
- 50 % obchází játra – menší 1st pass effect
- Účinek do 15 min.
- Nevýhodou je proměnlivá a neúplná absorpce
 - Pac. v bezvědomí (epileptické záchvaty)
 - Nespolupracující pacienti, děti
 - Stavy, kdy není možné podat p.o. medikaci (operace GIT, zvracení)

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VSTŘEBÁNÍ Z GIT:

- **LÉK:** pH léčiva, lipofilita/hydrofilita
- Řada látek může být kyselým prostředím žaludku inaktivována (např. PEN, které nejsou acidorezistentní)
- Současně požitá strava:
- KI: přítomnost iontů + tetracyklinová atb., bisfosfonáty
- Motilita GIT:
 - Cholinergika, prokinetika urychlují průchod
- Obsah GIT:
 - Těžko rozpustné lipofilní látky se lépe vstřebávají s potravou
 - Nesteroidní antiflogistika (NSAID) mohou dráždit žaludek – lepší po jídle
- Městnání ve v. portae
- Přítomnost mikroflóry:
 - Sulfasalazin se ve střevě štěpí na 5-aminosalicylovou + sulfapyridin



DISTRIBUCE



DISTRIBUCE

- Proces, během kterého dochází k přestupu léčiva z krevního řečiště do tkání a orgánů
- O distribuci rozhodují:
- Vlastnosti léčiva
 - Rozpustnost léčiva ve vodě, v tucích
 - Acidobazické vlastnosti léčiva
 - Schopnost vázat se na bílkoviny plazmy, tkání
- Vlastnosti cílového orgánu
 - Velikost orgánu
 - Perfúze daného orgánu
 - Specifika (bariéry)

VAZBA NA PLAZMATICKÉ BÍLKOVINY

- Léčiva obvykle nejsou ve volné formě, ale vázána na plazmatické bílkoviny
- Základní typy proteinů:
- **Albumin** - léčiva typu slabých kyselin, hladina ovlivněna např. těhotenstvím, patologickými stavy (proteinurie)
- **Glykoproteiny** (α_1 kyselý glykoprotein), **lipoproteiny** - léčiva typu slabých bází
- Léčivo (L) vytváří s proteiny (P) komplex:
 - $L + P \leftrightarrow LP$
 - Vazba je reverzibilní, vazebné síly jsou slabé (vodíkové můstky, van der Waalsovy síly)
 - Rozpad charakterizován pomocí disociační konstanty
 - S vazbou roste konc. léčiva a v daném kompartmentu

VAZBA NA PLAZMATICKÉ BÍLKOVINY

- Volná frakce léčiva f_u – poměr koncentrace volného léčiva k celkové koncentraci léčiva
- Rozsah vazby na bílkoviny je charakterizován vázanou frakcí:

$$100 - f_u \%$$

- ✓ Nízká vazba (do 10 %) – aminoglykosidy, lithium
- ✓ Střední vazba (10-90 %) – fenytoin, karbamazepin, paracetamol, kys. acetylsalicylová
- ✓ Vysoká vazba (>90%) – warfarin, statiny, ibuprofen, midazolam, diazepam

Důsledky vysoké vazby na bílkoviny:

- Oddálení nástupu účinku
- Vysoká vazba na bílkoviny může bránit jeho distribuci do tkání
- Zpomalení eliminace léčiva

Příklad interakce na této úrovni:

Současně podávaná léčiva mohou kompetovat o vazebná místa bílkovin, léčivo z vyšší afinitou může vytěsnit léčivo s nízkou afinitou (př. warfarin s vysokou vazbou lze vytěsnit NSAID nebo sulfonamidy)

REDISTRIBUCE

- Popisována u silně lipofilních celkových anestetik (ether, halothan)
- Konc. léčiva v orgánu/tkáni převýší konc. v systémovém řečišti, odkud je eliminováno ... obráceným konc. gradientem se léčivo vyplavuje z periferie zpět do systémové cirkulace
- Př. krátkodobě působící thiopental:
 - Po i.v. podání se rychle tvoří vysoké hladiny narkotika v mozku ... CNS je dobře prokrven a dochází k navození narkózy
 - Tuková tkáň je méně prokrvena, jsou zde zpočátku koncentrace thiopentalu nízké
 - Díky vysoké lipofilitě se thiopental přesouvá z mozku do tukové tkáně ... dochází k redistribuci
 - Zde se postupně hromadí, zatímco jeho koncentrace v ostatních částech těla včetně CNS poměrně rychle klesají a pacient se probírá k vědomí
 - Plazmatické koncentrace jsou doplňovány vyplavováním thiopentalu z tukové tkáně, nemocný bývá obluzen.

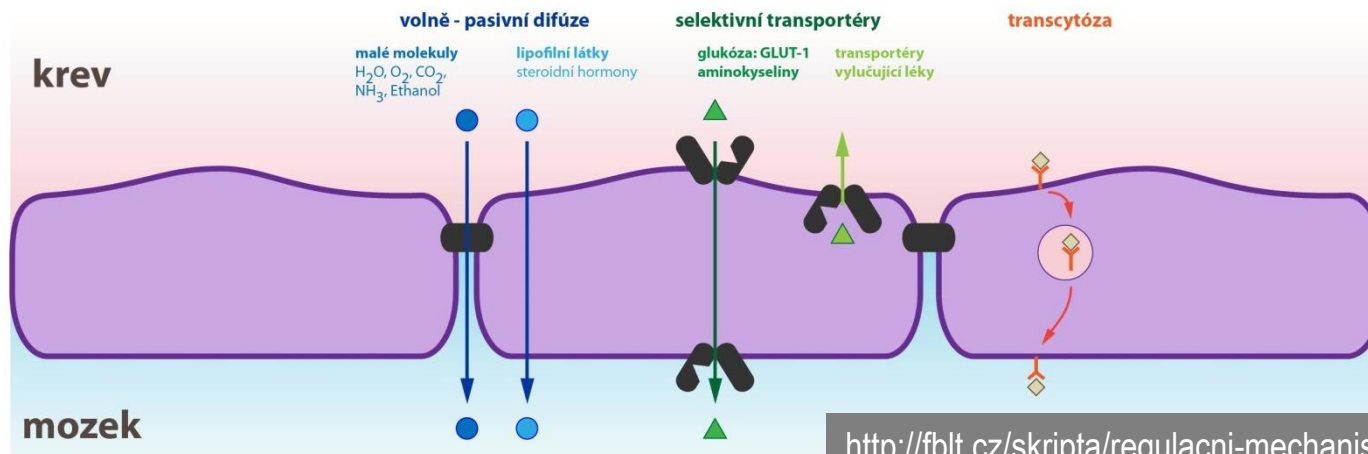
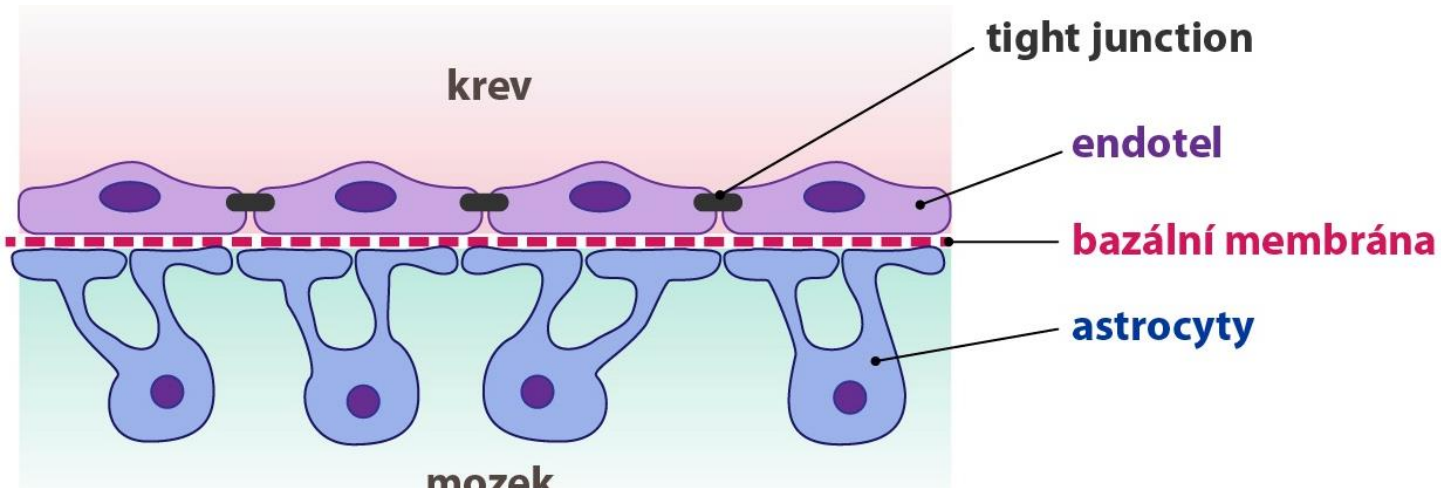
HEMATOENCEFALICKÁ BARIÉRA (HEB)

- Vrstva endotelových buněk, spojeny těsnými kontakty – tight junctions
- Buňky s obsahem většího počtu mitochondrií, žádné transportní váčky nebo fenestrace
- Léčiva větší než 400 Da neprostupují ve významnějších množstvích
- Výjimkou jsou pouze oblasti tvořící cirkumventrikulární orgány:
 - Lamina terminalis, subfornikální a subkomisurální orgán, epifýza, eminentia mediana, neurohypofýza a plexus chorioideus
 - Zde HEB není vytvořena
 - V těchto několika oblastech mozku endogenní (neuropeptidy, bílkoviny) i exogenní látky přestupují z krve do intersticiální tekutiny mozku a MMM bez výraznějšího omezení

TRANSPORTNÍ MECHANISMY PŘES HEB

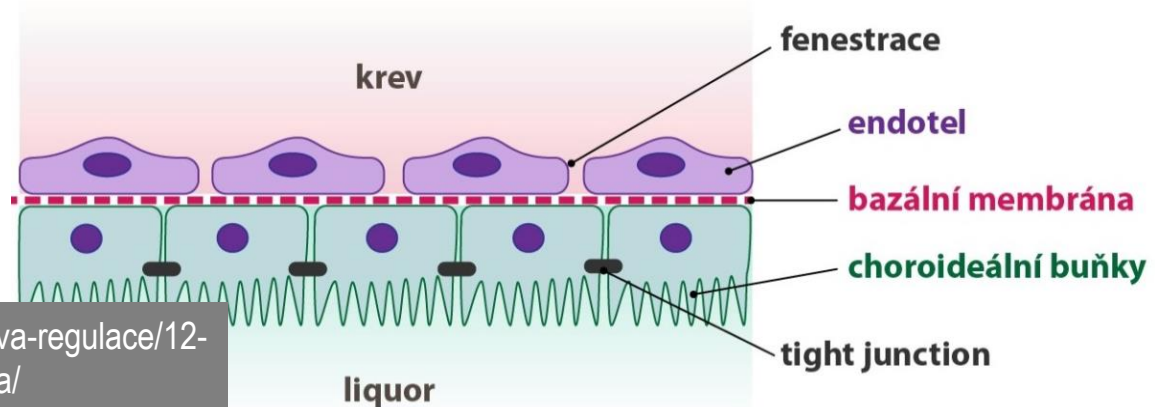
- Prostá difuze ... dána lipofilitou léčiv
- Pinocytóza
- Selektivní transportéry pro endogenní látky (glukóza, AMK)
- Prostup přes HEB je důležitý pro účinek psychofarmak nebo opioidních analgetik
- Řada důležitých léčiv však HEB neprostupuje ... intratekální aplikace (např. aminoglykosidová ATB, metotrexát)
- Součástí HEB je P-glykoprotein: odpovědný za eflux řady xenobiotik
- **Permeabilita bariéry závisí na věku**, po narození je relativně vysoká
- Z toho důvodu jsou novorozenci a batolata na některé látky např. morfin, citlivější (morfin je u novorozenců 3 - 10x toxičtější)
- Permeabilita HEB může být ovlivněna také **zánětlivými změnami**
- Zánětlivé procesy zvyšují prostup látek přes HEB
- Zvýšení permeability HEB je např. u meningitid ... použití betalaktámových ATB, která při intaktní HEB neprocházejí

HEB



HEMATOLIKVOROVÁ BARIÉRA

- Odděluje krev a MMM
- Epiteliální buňky spojené tight junctions (ale prostupnější než obdobné spoje mezi endoteliálními buňkami mozkových kapilár) a secernující MMM
- Bazální membrána
- Vrstva endotelu kapilár pia mater obsahující fenestrace



PLACENTÁRNÍ BARIÉRA

- Látky endogenní či exogenní mohou přes placentární bariéru prostupovat několika mechanismy:
- **Prostá difuze** (respirační plyny), facilitovanou difuzi (glukóza, laktát)
- Aktivní transport (AMK, vitamin B₁₂)
- Pinocytóza
- Průnik látek paracelulárními otvory
- Difúze probíhá nejpomaleji ve II. trimestru
- Nejrychleji procházejí látky v I. a III. trimestru, protože v těchto obdobích je trofoblast ztenčen
- Prostředí těla matky a plodu se liší se od sebe podstatně liší (např. pH, rychlostí průtoku krve):
- pH plodu o 0,10 až 0,15 nižší než pH matky, což vede ke kumulaci slabých bází v prostoru za placentou

DALŠÍ BARIÉRY

- Testikulární bariéra (krev – testes)
- Bariéra krev – oční mok
- Krev – lymfa
- Tvoří ochranné bariéry, která chrání prostor uvnitř bariéry proti toxickému působení exogenních látek
- Průchod exogenních látek přes tyto bariéry může mít závažný dopad na fyziologickou rovnováhu organismu
- Vyvolané změny jsou v mnoha případech ireverzibilní



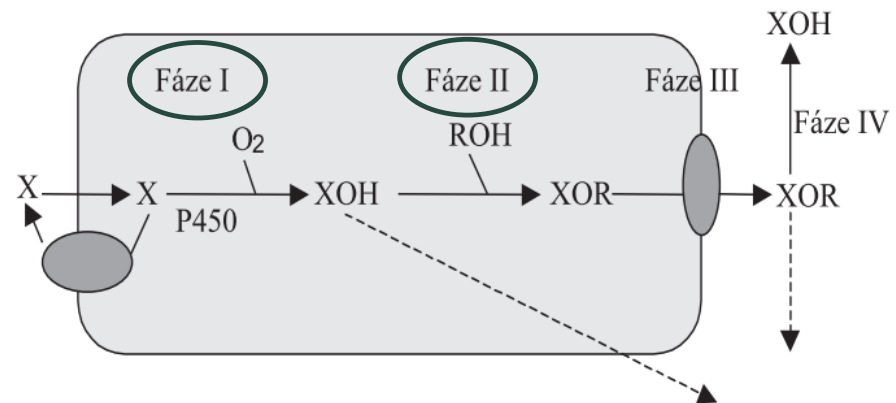
METABOLISMUS BIOTRANSFORMACE



METABOLISMUS

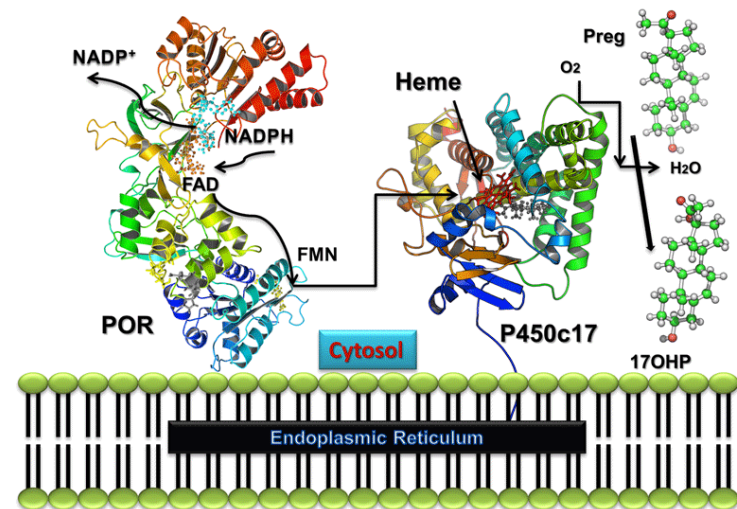
- Souhrn biochemických reakcí, které vedou ke přeměně endogenních i exogenních látek na metabolity s cílem jejich irreverzibilního vyloučení z organismu
- bioaktivace x biodegradace
- Aktivní látka se metabolizuje na aktivní metabolity
- Aktivní látka se metabolizuje na inaktivní metabolity
- Proléčivo (prodrug) se metabolizuje na aktivní látku
- Proléčivo (prodrug), který se metabolizuje na aktivní metabolity a metabolity s NÚ (cyklofosfamid)
- Látka se nemetabolizuje
- Eliminace: metabolismus

- + exkrece



I. FÁZE BIOTRANSFORMACE

- Zavedení polární funkční skupiny do molekuly xenobiotika
- Zavedení funkčních skupin: hydroxy-, amino-, merkapto-, karbonylové a karboxylové skupiny
- Vznikají polárnější a snadněji vylučitelné produkty
 - Oxidace
 - Redukce
 - Hydrolýza
- **Cytochrom P450**
- Flavoprotein NADPH cytochrom P450 reduktáza
 - Přenáší elektrony na cytochrom
- Hemoprotein cytochrom
- Fosfatidylcholin
 - Tvoří prostorovou strukturu



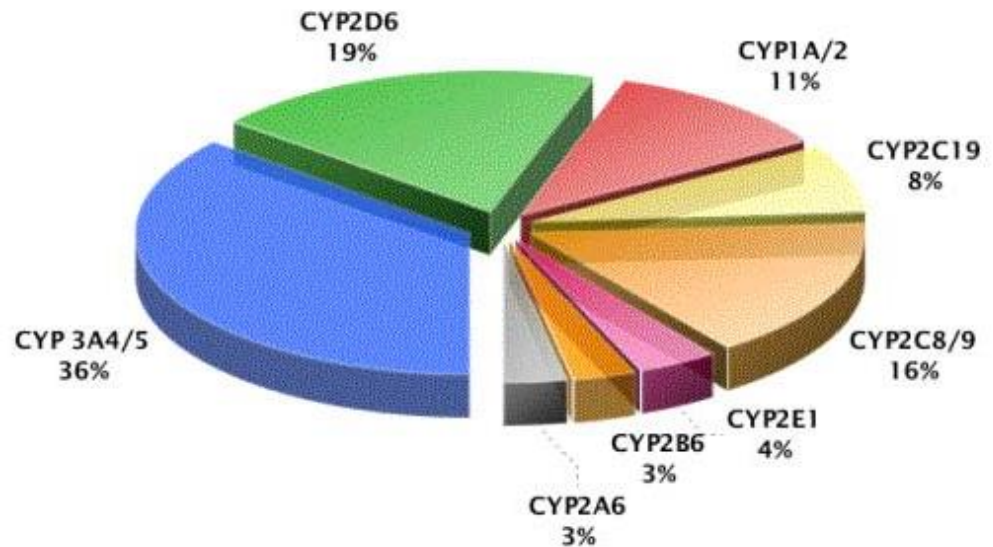
CYTOCHROM P 450

- Řada izoform, většina léčiv metabolizována izoformou CYP3A4
 - 2D6 – risperidon
 - 1A2 – olanzapin
 - 2C19 – klopidogrel

Genetický polymorfismus

- ultrarapid metabolizer
 - nedostat. odpověď na lék
- extensive metabolizer
 - normální metabolismus
- intermediate metabolizer
 - ↑↑ konc. farmaka
- poor metabolizer
 - ↑↑ konc. farmaka, riziko nežádoucí polékové reakce

Proportion of Drugs Metabolized by P450 Enzymes



ENZYMOVÁ INDUKCE/INHIBICE CYP

Indukce:

- Zrychlení metabolismu, po 2-3 dnech dochází ke zvýšení syntézy a aktivity mikrozomiálních enzymů účastnících se biotransformace léčiv ... snižování intenzity účinku a zkrácení doby účinku
- Induktory: rifampicin (antibiotikum, antituberkulotikum), fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (antiepileptika)
- Třezalka tečkovaná (3A4), cigaretový kouř (CYP 1A2)

Inhibice:

- Zpomalení metabolismu, zvýšení a prodloužení účinku léčiva
- Itrakonazol, vorikonazol (antimykotika), klarithromycin (ATB), valproát (antiepileptika)
- Štáva z grapefruitu



II. FÁZE METABOLISMU - KONJUGACE

- ✓ Glukuronidace
- ✓ Sulfatace
- ✓ Acetylace
- ✓ Konjugace s glutathionem
- ✓ Konjugace s glycinem
- ✓ Methylace

KONJUGAČNÍ REAKCE

- **Glukuronidace**
- Nejvýznamnější reakce, konjugace s kys. glukuronovou (kofaktor)
- Enzymem: UGT - **UDP-glukuronosyltransferázy**
- Aktivita UGT roste s věkem (téměř inaktivní ve fetu); u mužů je její aktivita výraznější než u žen
- U novorozenců je často inhibována, což vede ke sníženému vylučování bilirubinu a k tzv. novorozenecké žloutence
- Důsledkem neaktivní UGT je Gray sy (po chloramfenikolu) projevující se hlavně u nedonošených novorozenců
- **Sulfatace** (sulfonace)
- Enzymem: sulfotransferázy, kofaktorem: 3-fosfoadenosin-5-fosfosulfát (PAPS)
- **Acetylace**
- Enzymem: N-acetyltransferáza, kofaktorem: acetylCoA
- Výrazný polymorfismus NAT2 ... pomalí, rychlí metabolizátoři
- Vede k odlišným odpovědím na např. antituberkulotikum isoniazid

KONJUGAČNÍ REAKCE

- **Konjugace s glutathionem**
- Významný pro protektivní účinek enzymu proti chemickým kancerogenům
- Enzymem: glutathion-S-transferáza, kofaktorem: glutathion
- **Methylace**
- Enzymy: methyltransferázy
- Např. katechol-O-methyltransferáza, histamin-N-methyltransferáza a thiopurin-methyltransferáza, kofaktorem: S-adenosylmethionin
- **Konjugace s glycinem**
- Enzymem: glycin N-acyltransferáza (GLYAT), kofaktorem: glycin
- **S-methylace**
- Enzymem: thiopurin-S-methyltransferáza, s výrazným genetickým polymorfizmem (metabolizace azathioprinu)

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ METABOLISMUS

- Věk
- Farmakogenetické aspekty
- Mezdruhové rozdíly
- Pohlaví
- Patologické stavy
- Intestinální mikroflóra
- Potrava
- Současně podaná léčiva



EXKRECE



EXKRECE - VYLUČOVÁNÍ

- Zahrnuje děje vedoucí k vyloučení mateřské látky a jejích metabolitů
- Exkrece probíhá zejména v ledvinách a játrech
- Exkrece plicemi – inhalační anestetika, alkohol
- Exkrece potem – dermatitida
- Exkrece mlékem
 - Pasivní difúze
 - Aktivní transport látek rozpustných ve vodě
- pH mléka je nižší (6,6) ve srovnání s pH krve (7,36), jsou transportovány látky bazické povahy, např. kofein, efedrin, teofylin, antihistaminika, nikotin

RENÁLNÍ EXKRECE

- Probíhá GF a aktivní tubulární sekrecí/reabsorpcí
- Exkrece GF - průnik do prim. moči přes kapiláry glomerulů ... póry o velikosti 0,4 nm) je možná u léčiv s MW < 60 000 D (MW albuminu = 68 000 D)
 - Nedochozí k filtraci látek vázaných na plazmatické bílkoviny
- Transport látek do moče aktivním transportem – tubulární sekrecí
 - Přenašeč pro organické kyseliny (furosemid, thiazidová diuretika, metotrexát, peniciliny, kyselina močová, glukuronidy)
 - Přenašeč pro organické báze (morfin, amilorid)
- Na této úrovni mohou látky navzájem soutěžit o transportní systém, např. thiazidová diuretika a kyselina močová
 - Důsledek: vyvolání dnavého záchvatu při medikaci thiazidovými diuretiky
- Jsou-li tubuly pro léčivo volně propustné, látka může být pasivní difúzí reabsorbována zpět do krve
 - Pasivní tubulární reabsorpce, u např. diazepam (vysoce lipofilní látky)
 - Látky vysoce polární nepodléhají tubulární reabsorpci (aminoglykosidy, digoxin)

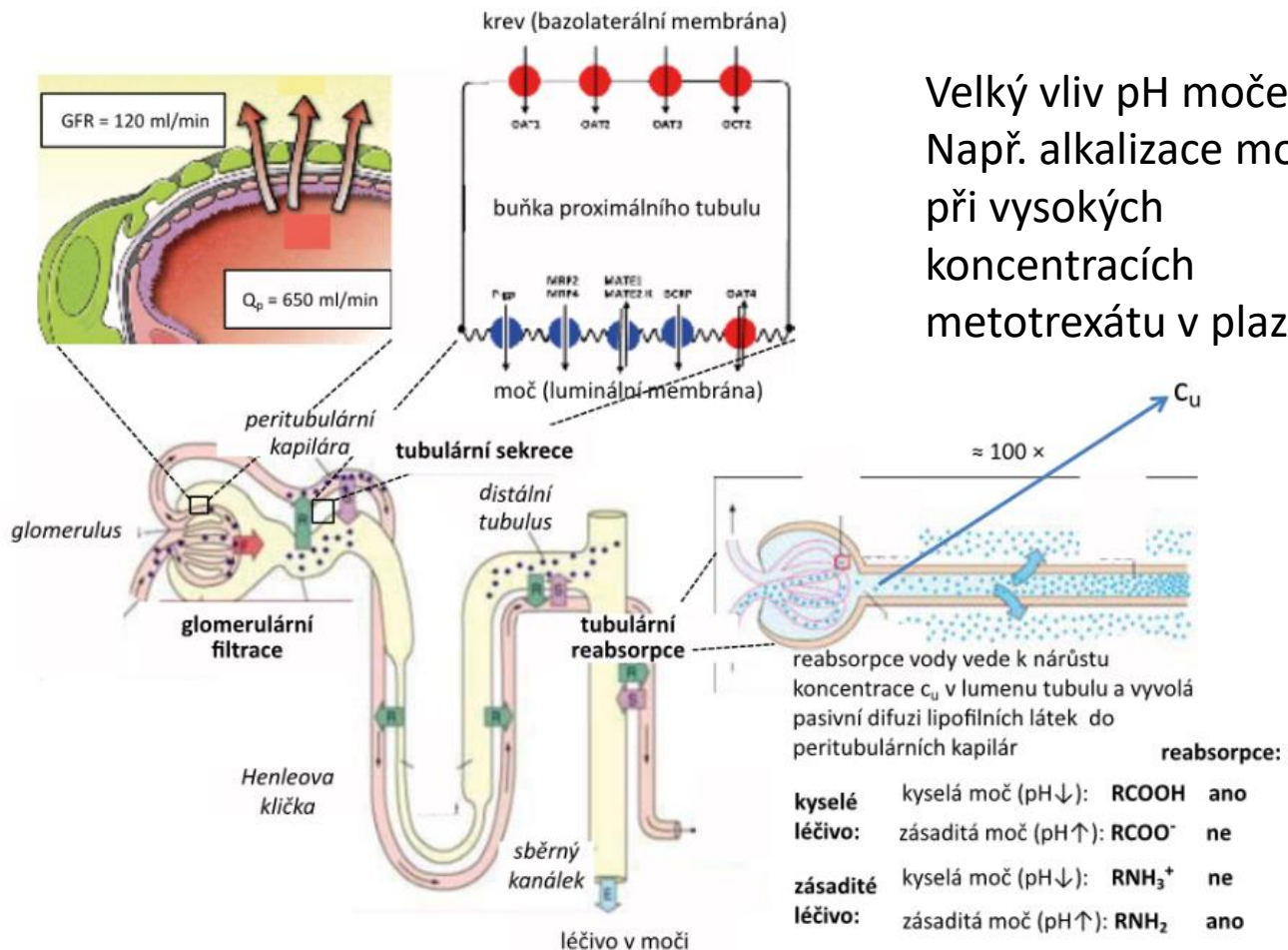
RENÁLNÍ CLEARANCE CL_R

- Objem plazmy, která se za časovou jednotku očistí od dané látky ledvinami
 - $CL_R = U_2 - U_1 / AUC_1^2$
 - AUC_1^2 plocha pod křivkou v časovém intervalu $t_2 - t_1$
- CL_R kreatininu slouží k určení GF nemocných, kreatinin se vylučuje pouze GF, bez renální sekrece nebo resorpce
- GF je u zdravých dospělých asi 120 ml/min
 - CL_R léčiva $>$ CL_R kreatininu ... významná tubulární sekrece (např. penicilin)
 - CL_R léčiva $<$ CL_R kreatininu ... významná tubulární resorpce

VLIV STAVU LEDVIN NA CLEARANCE LÉČIV

- Při poklesu funkce ledvin je třeba upravit dávkování léčiv, která
 - Se vylučují majoritně ledvinami v nezměněné formě a
 - Mají úzký terapeutický index (aminoglykosidy, vankomycin, Li, digoxin, metotrexát, ...)
- Úprava dávky
 - Sníží se jednotlivé dávky
 - Prodlouží se dávkovací interval
 - Popř. kombinace
- Funkční stav ledvin lze odhadnout podle referenční látky – endogenního kreatininu
 - Konstantní poměr mezi renální CL LČ a kreatininu
 - Výpočet CL kreatininu z jeho plazmatické koncentrace dle Cockrofta a Gaulta (má své limity)
 - Muži: $CL [ml/s] = \{(140 - \text{věk}) * m [kg]\} / \{44,5 * \text{sérový kreatinin} [\mu\text{mol/s}]\}$
 - Ženy: $CL [ml/s] = 0,85 * \{(140 - \text{věk}) * m [kg]\} / \{44,5 * \text{sérový kreatinin} [\mu\text{mol/s}]\}$

REABSORPCE



JATERNÍ EXKRECE

- Vylučovaná látka prostupuje 2 membránami hepatocytu: pólem krevním a žlučovým – lipofilní membrány s velkým počtem pórů
- Metabolity jsou vylučovány:
 - Pasivní difúzí
 - Aktivním transportem větší molekuly rozpustné ve vodě, glukuronidy, žlučové kyseliny
- Většina látek je více polárních, proto se nemůže vstřebat zpět do krevního oběhu
- Po vyloučení léčiva žlučí do tenkého střeva je možná jeho reabsorpce zpět do portálního oběhu
- Léčivo je opět extrahováno hepatocyty a část se dostává zpět do krevního řečiště
- Důsledkem je prodloužení doby terapeutických hladin a prodloužení účinku (př. digoxin)
- Konjugáty jsou často více hydrofilní a vyloučí se
- Tělo šetří endogenní látky – vit. B₁₂, vit. D, žlučové kyseliny

JATERNÍ CLEARANCE - CL_H

- Množství plazmy, které se očistí za časovou jednotku játry
- $CL_H = Q \cdot E$
- Q – průtok krve játry (asi 1,5 l/min)
- E – extrakční koeficient – schopnost jater nevratně odstranit lék z krve
- Léčiva vylučovaná významně játry:
- Látky závislé na krevním průtoku játry
- Vysoký E , vysoký first pass efekt (lidokain)
- Látky závislé na jaterní metabolické aktivitě
- Nízký E , CL_H závisí více na metabolické aktivitě než na průtoku játry

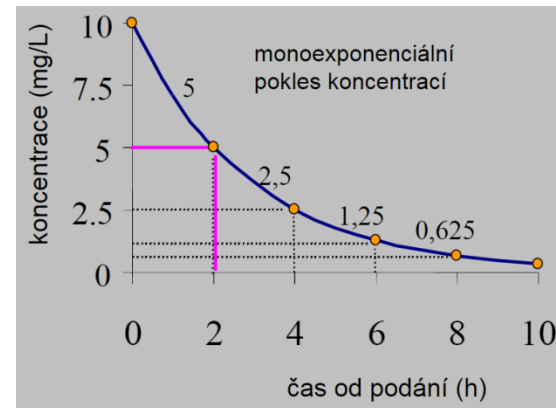
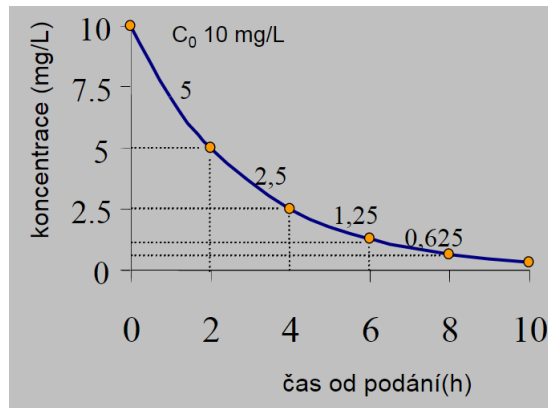


K PARAMETRŪM FARMAKOKINETIKY



BIOLOGICKÝ POLOČAS $t_{1/2}$

- Sekundární parametr: hodnota závisí na Vd a CL
- Jednotkou je jednotka času
- $t_{1/2} = \ln 2 / K_e = 0,693 * Vd / CL = 0,693 / K_e$
- K_e ... eliminační konstanta
- Za 5 biologických poločasů
- Po přerušení podávání LČ dojde k jeho úplnému vyloučení (asi 96,875 %)
- Dojde po zahájení podávání LČ k navození ustáleného stavu
 - Exponenciální rychlost eliminace léčiva se vyrovná lineární rychlosti jeho přívodu
 - Platí při kinetice 1. řádu
 - Na začátku dávkování dochází k tzv. kumulaci



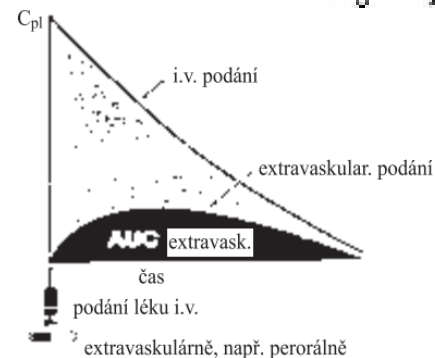
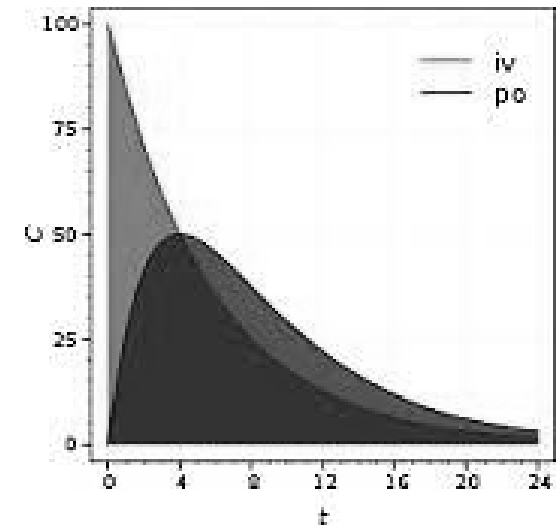
BIOLOGICKÝ POLOČAS $t_{1/2}$

- Podle $t_{1/2}$ a dávkovacího intervalu τ lze předpovědět stupeň kumulace léčiva v krvi při opakovaném podávání
 - $\tau \approx t_{1/2}$... kumulace mírná
 - $\tau < t_{1/2}$... významná kumulace
 - $\tau > t_{1/2}$... kumulace nízká
- pomocí $t_{1/2}$ odhadujeme čas potřebný k dosažení ustáleného stavu koncentrací léčiva při jeho kontinuálním nezměněném podávání
- $t_{1/2}$ umožňuje odhadnout velikost změn (kolísání) koncentrace léčiva během 1 dávkovacího intervalu (τ). Pro poměr max. a min. koncentrace v ustáleném stavu platí vztah:
 - $C_{ss \max}/C_{ss \min} = e^{k \cdot \tau} = e^{0.693 \cdot \tau/t_{1/2}}$

BAV, AUC

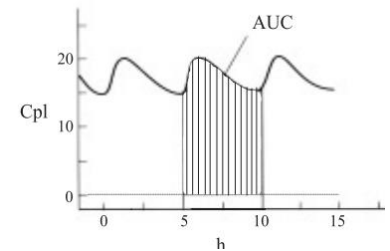
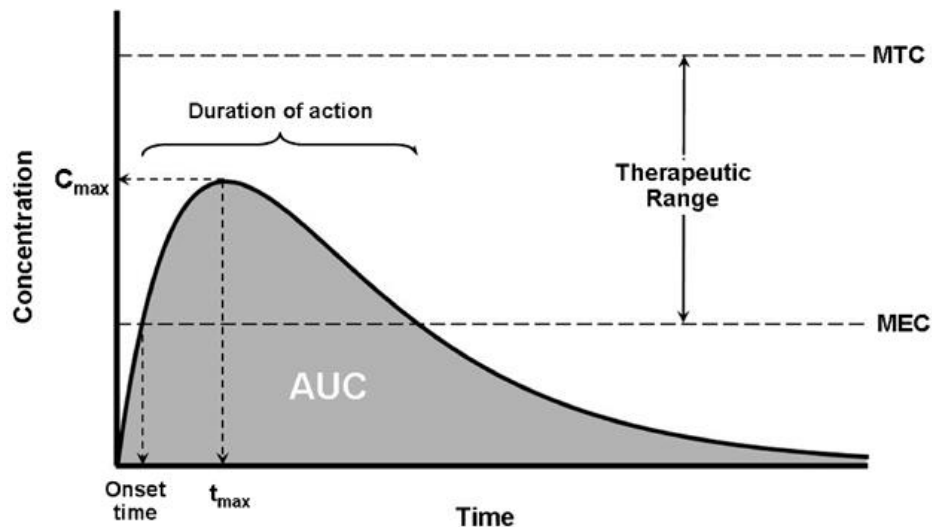
- Po i.v. je 100%
- Po extravaskulárním podání vyjádřeno symbolem F
- AUC – plocha pod křivkou
- Testy biologické ekvivalence
- K porovnání přípravku téhož léčiva podaného shodným způsobem ve stejné dávce
- Podobné hodnoty AUC a tvar AUC znamenají biologickou ekvivalenci

$$F (\%) = AUC_{\text{extravaskul.}} / AUC_{\text{i.v.}} * 100$$



PLOCHA POD KŘIVKOU - AUC

- AUC je základní veličinou při stanovení biologické dostupnosti (AUC po jednorázovém podání, AUC po opakovaném podání)
- V časovém intervalu od podání léčiva (čas 0 h) extrapolovaná do nekonečna (pro jednorázové podání léčiva)
- V časovém intervalu mezi 2 dávkami (při opakovaném podávání léčiva).



MTC – max. tolerated concentration
MEC – min. effective concentration

PLAZMATICKÁ KONCENTRACE LÉČIVA V USTÁLENÉM STAVU

- c_{ss} je koncentrace LČ v plazmě po dosažení ustáleného stavu
- Pro úpravu dávkování platí vztah dávkou a c_{ss}
 - Dávka současná / dávka žádaná =
 - c_{ss} současná (naměřená) / c_{ss} žádaná

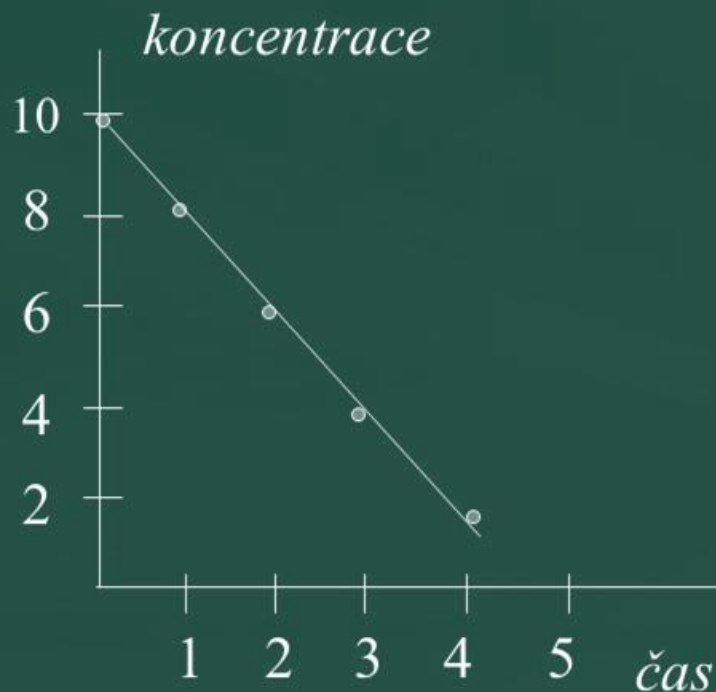
ELIMINACE 1. ŘÁDU

- Závisí na plazmatické koncentraci eliminované látky
- Uplatňuje se většina léků
- Plazmatická koncentrace léčiva (c_{pl}) klesá exponenciálně s časem
- Úměrně klesá i eliminace tj. látkové množství léčiva, které se z organismu odstraní za jednotku času

ELIMINACE 0. ŘÁDU

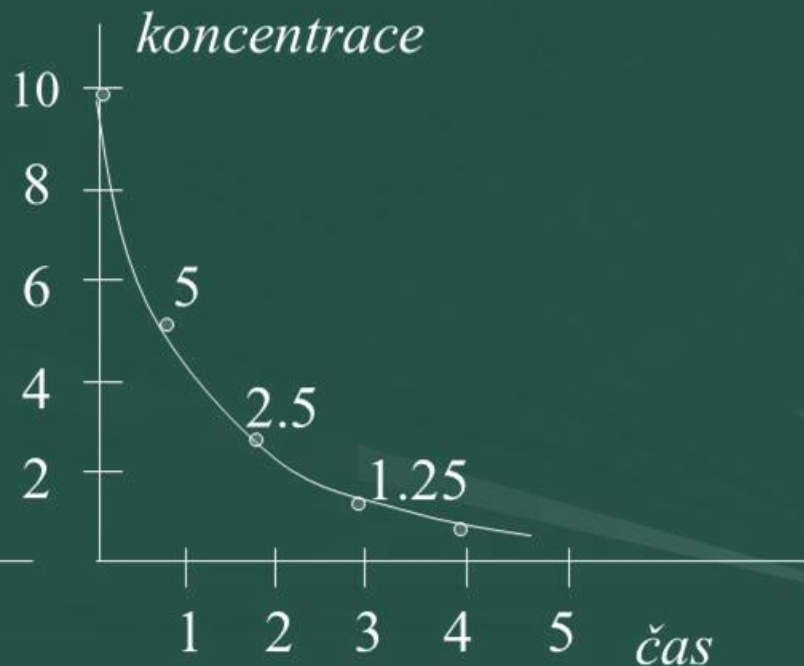
- Nezávisí na plazmatické koncentraci eliminované látky
- U ethanolu, vysokých dávek fenytoinu, theofylinu a salicylátů
- Rychlost eliminace je konstantní
- S nárůstem c_{pl} eliminované látky se zvyšuje riziko saturace eliminační kapacity a hrozí riziko intoxikace (je popsána u alkoholu, vysokých dávek fenytoinu, theofylinu, ...)

ROZDÍLY VE FK ELIMINACE 0. A 1. ŘÁDU



stále stejná rychlost poklesu koncentrací
(o 2 jednotky za hodinu)

FK 0. řádu



rychlost poklesu koncentrací se snižuje (5 jedno-
tek za první hodinu, 2,5 j. za druhou, atd.)

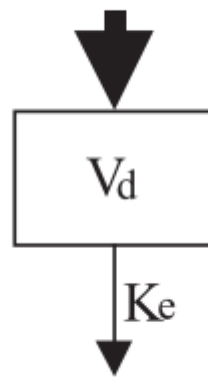
FK 1.řádu

FARMAKOKINETICKÉ KOMPARTMENTY

- Modelování distribuce léku v organismu
- Účel: predikce časového průběhu léku v organismu
- Jednokompartmentový model
- Dvoukompartmentový model

1-KOMPARTMENTOVÝ MODEL

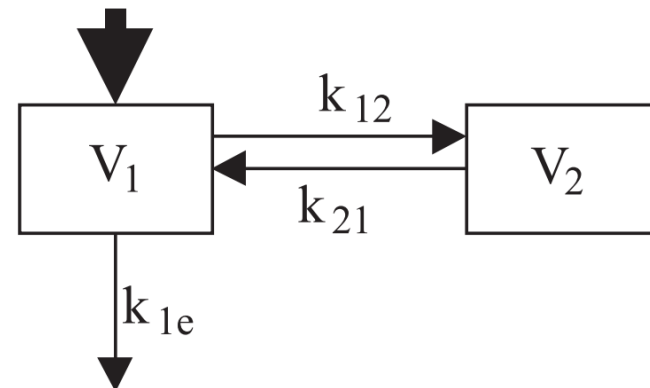
- Nejjednodušší – tělo je jednoduchá homogenní jednotka



1-kompartimentový
farmakokinetický model.
Blokové schéma.

2-KOMPARTMENTOVÝ MODEL

- Centrální kompartment – plazma a tkáně, které s plazmou tvoří rychle rovnováhu
 - srdce, játra
- Periferní kompartment – distribuční rovnováha se vytváří později, málo prokrvené tkáně
 - Tuková tkáň, tkáně oddělené bariérou



NEKOMPARTMENTOVÉ METODY

- Alternativa ke kompartmentovým postupům odhadu farmakokinetických parametrů
- Založena na numerické a grafické analýze profilu plazmatických koncentrací
- Základním parametrem je plocha pod křivkou pl. Koncentrací
- AUC charakterizuje míru biologické dostupnosti léčiva
- Rychlost biologické dostupnosti pak vyjadřujeme hodnotou maximální naměřené koncentrace v plazmě (c_{\max}) a času (od podání), ve kterém pozorujeme maximální koncentraci (T_{\max})



DĚKUJI ZA POZORNOST