

Farmakokinetické výpočty

Farmakokinetické výpočty

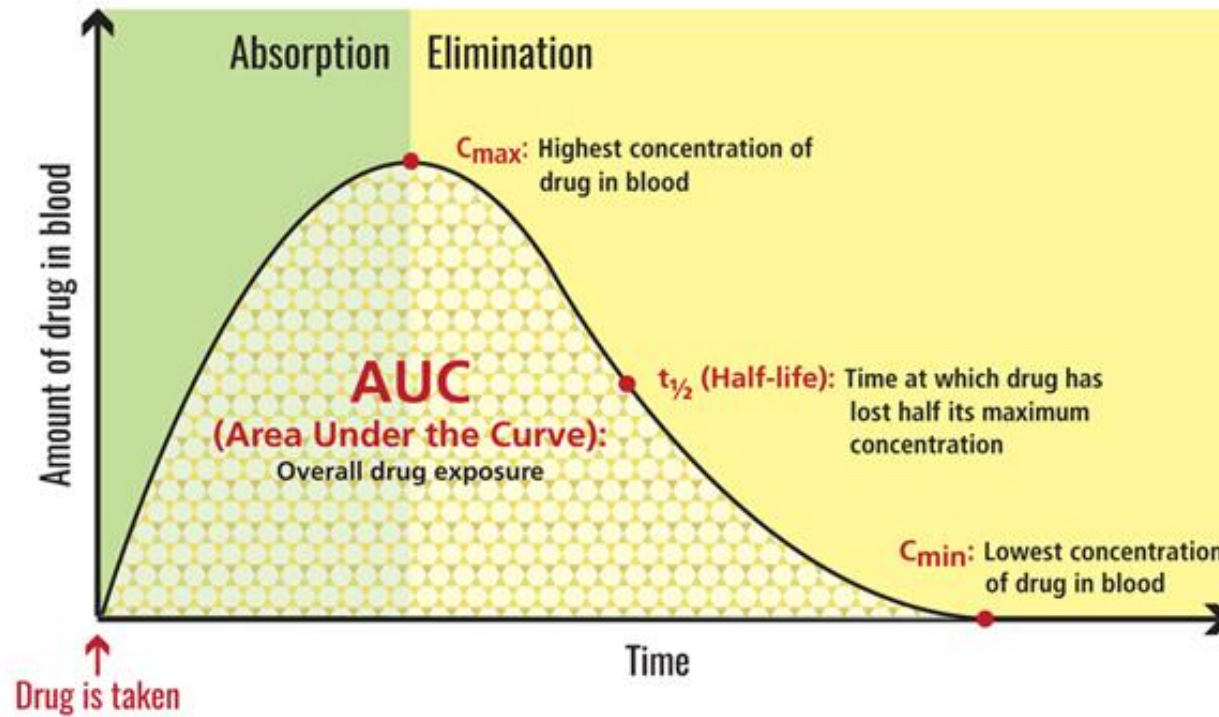
Distribuční objem (V_d)

Clearance (CL)

Biologický poločas ($T_{1/2}$)

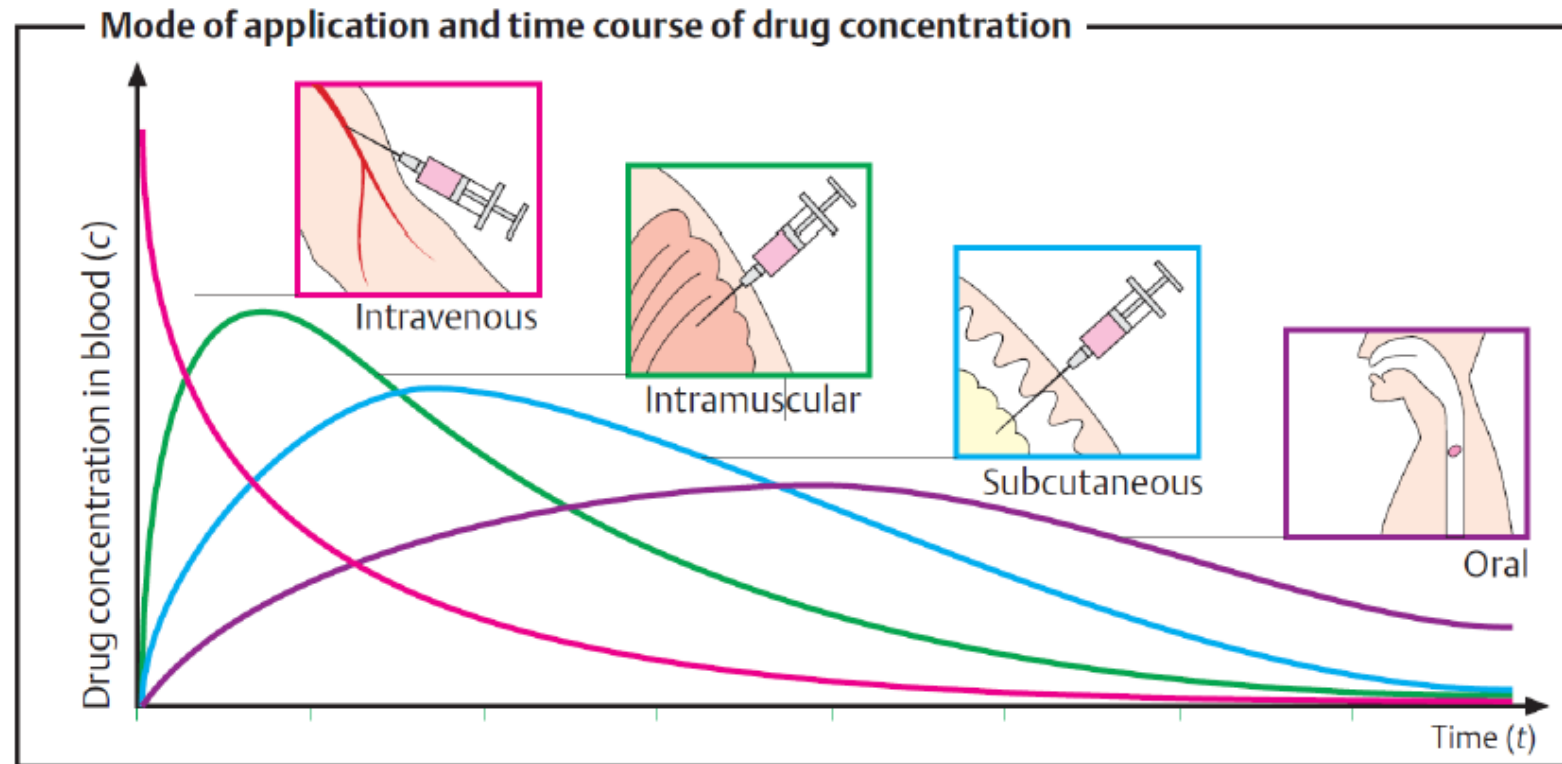
Plazmatická koncentrace v ustáleném stavu (c_{pl})

Pharmacokinetics



Absorpce

Vliv cesty podání na průběh plazmatických koncentrací léčiva



Luellmann, Color Atlas of Pharmacology © 2005 Thieme

Distribuční objem (V_d)

Charakterizuje míru distribuce léčiva ve tkáních

$V_d = \text{množství LČ v organismu (podaná dávka)} / \text{plazmatická koncentrace}$

Léčivo zůstává intravaskulárně

V_d cca 0,04 L/kg

- Heparin, dextransy, inzulin, mannitol

Léčivo se distribuuje do ECT

V_d cca 0,2 L/kg

- Gentamicin, ampicilin, furosemid

Léčivo se distribuuje do ECT i ICT

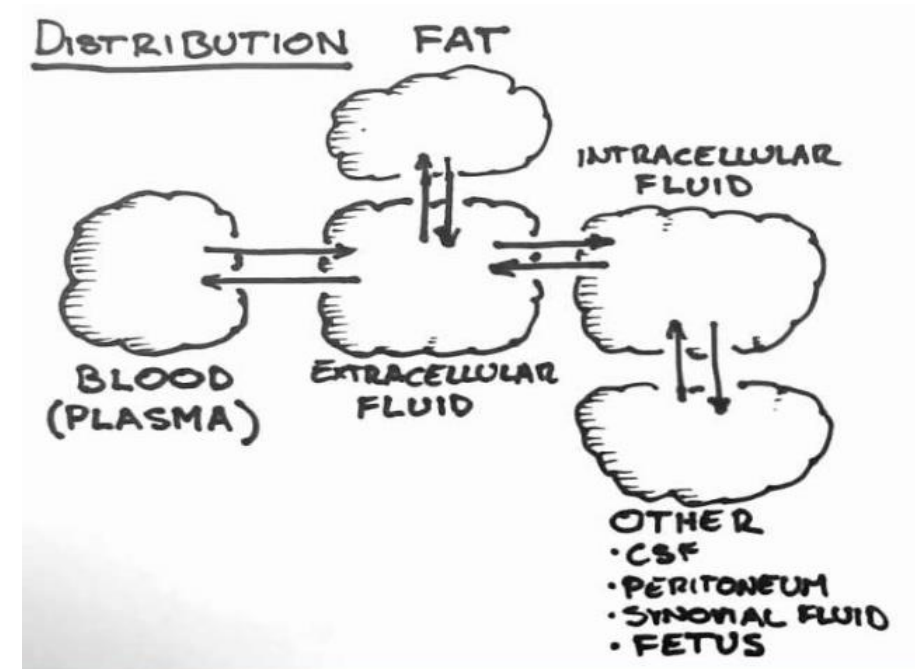
V_d cca 0,6 L/kg

- Methotrexát, ethanol

Léčivo se distribuuje do ECT i ICT i tkání

$V_d \gg 0,6$ L/kg

- Amiodaron (60 L/kg), digoxin (7,5 L/kg), azithromycin (30 L/kg)



Distribuční objem (V_d)

$$V_d = m / c_{pl}$$

- m – množství léčiva v těle

Využití:

Nárazová (nasycovací) dávka: $m = V_d \times c_{pl}$

- C_{pl} – žádaná plazmatická koncentrace

Odhad množství léčiva v těle: $m = V_d \times c_{pl}$

- Při předávkování, soudní lékařství

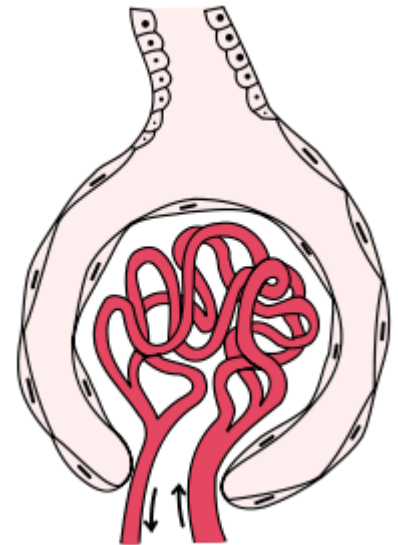
Renální exkrece

Glomerulární filtrace

- 120 ml plazmy / 1 min
- Hnací síla: hydrostatický tlak

Tubulární sekrece – aktivní transport

- **Organické kyseliny** (furosemid, thiazidy, methotrexát, peniciliny, salicyláty)
- **Organické zásady** (morfin, amilorid)



Renální exkrece

Rychlost měřena pomocí **clearance endogenního kreatininu (CL)** – **parametr eliminace**

= množství plazmy, které se ledvinami očistí od určité látky za jednotku času (ml/min, ml/s)

Při poškození ledvin a glomerulární filtrace se zvyšuje plazmatická koncentrace kreatininu (clearance se snižuje)

→ úprava dávek

Clearance

$$CL = \text{rychlost eliminace} / c_{pi}$$

- Rychlost eliminace – množství léčiva eliminované za jednotku času [mg/hod]
- CL [L/h] [mL/s] [mL/min], lze vztáhnout na kg tělesné váhy

$$CL = F \times D / AUC$$

- F – biologická dostupnost
- D – dávka [mg]
- AUC – plocha pod křivkou plazmatických koncentrací

$$CL = V_d \times K_e$$

- K_e – eliminační konstanta

Clearance

Ustálený stav (steady state): **rychlost dávkování = rychlost eliminace = c_{ss} x CL**

- c_{ss} – plazmatická koncentrace v ustáleném stavu

→ I.v. inf.: **rychlost dávkování = D / τ**

- **$c_{ss} = \text{rychlost dávkování} / CL = D / (\tau \times CL)$**

→ P.o.: **rychlost dávkování = $(F \times D) / \tau$**

- **$c_{ss} = (F \times D) / (\tau \times CL)$**

- τ – dávkovací interval, D - dávka

Biologický poločas ($T_{1/2}$)

Doba, za kterou klesne plazmatická koncentrace léčiva na polovinu

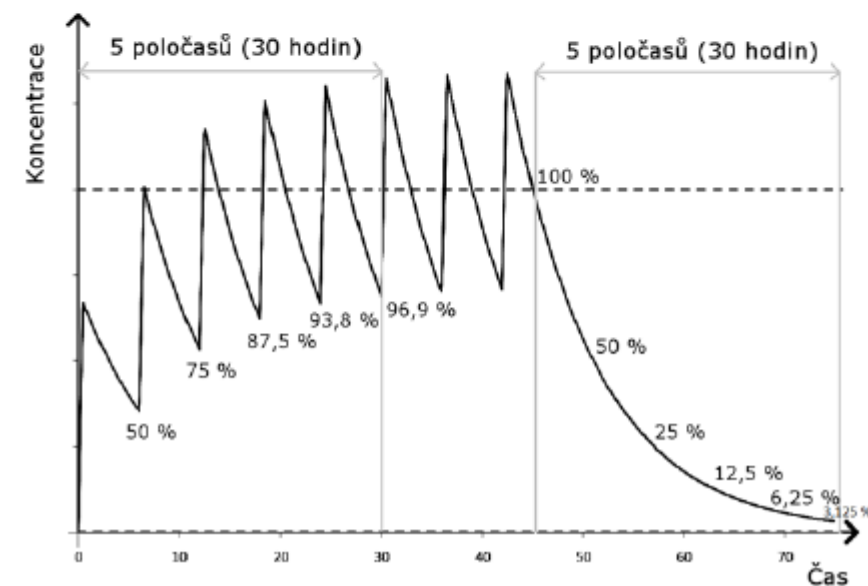
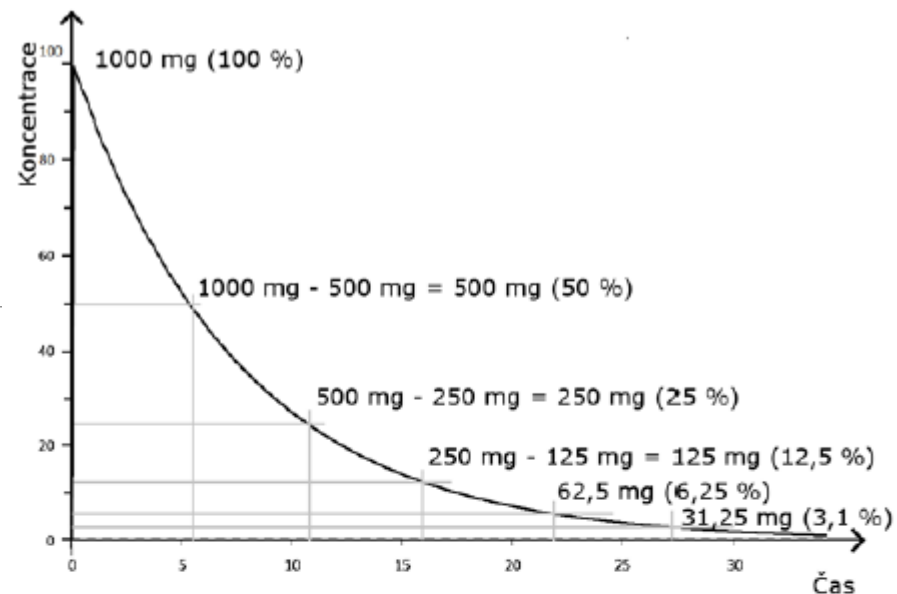
Rychlejší eliminace → kratší poločas

Za 4-5 poločasů

- Po vysazení léčiva dojde k **úplné eliminaci** (na 3-6 % původní plazmatické koncentrace)
- Po nasazení léčiva dojde k **ustálení plazmatické koncentrace** (ustálený stav)

$$T_{1/2} = \ln 2 \times V_d / CL = \ln 2 / K_e$$

$$\ln 2 = 0,693$$



Plazmatická koncentrace v ustáleném stavu

Pro úpravu dávkování:

$$D_{\text{současná}} / D_{\text{žádaná}} = c_{ss} \text{ současná} / c_{ss} \text{ žádaná}$$

Příklad 1

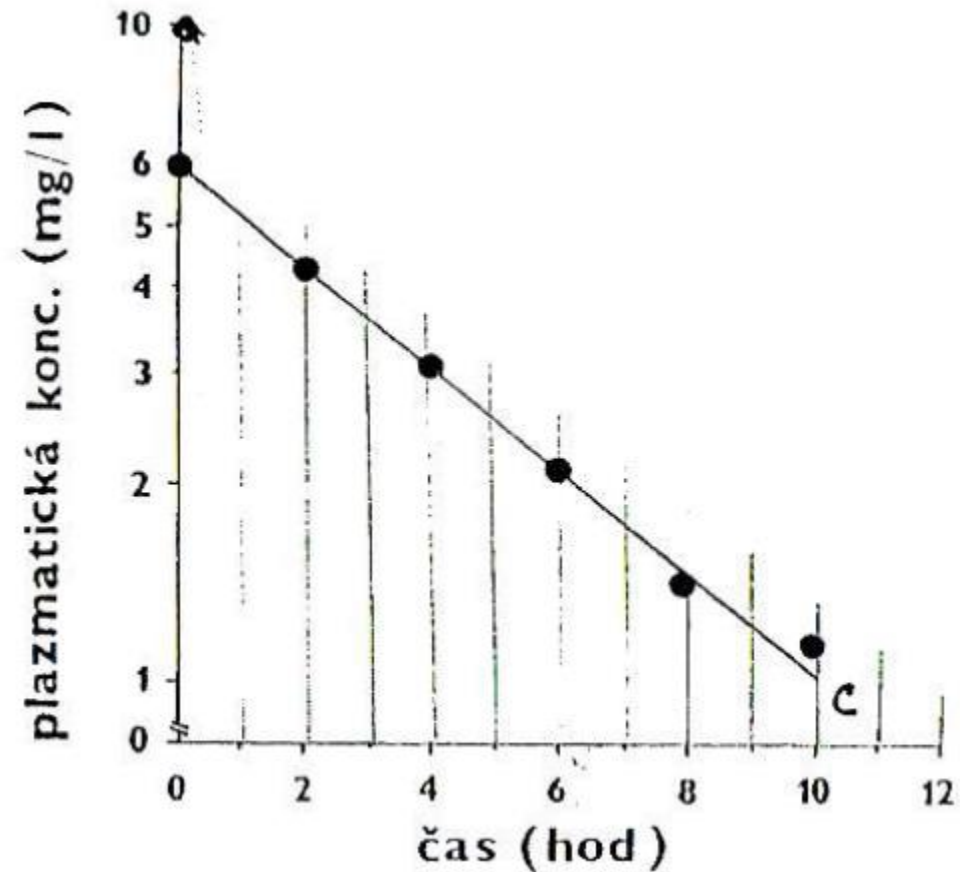
Obr. znázorňuje průběh plazmatické koncentrace LČ v čase po podání dávky 10 mg/kg 60 kg pacientovi.

A) Odhadněte $T_{1/2}$

B) Odhadněte K_e

C) Odhadněte V_d

D) Vypočítejte CL



Příklad 1

Obr. znázorňuje průběh plazmatické koncentrace LČ v čase po podání dávky 10 mg/kg 60 kg pacientovi.

A) Odhadněte $T_{1/2}$

- $T_{1/2} = 4 \text{ hod}$

B) Odhadněte K_e

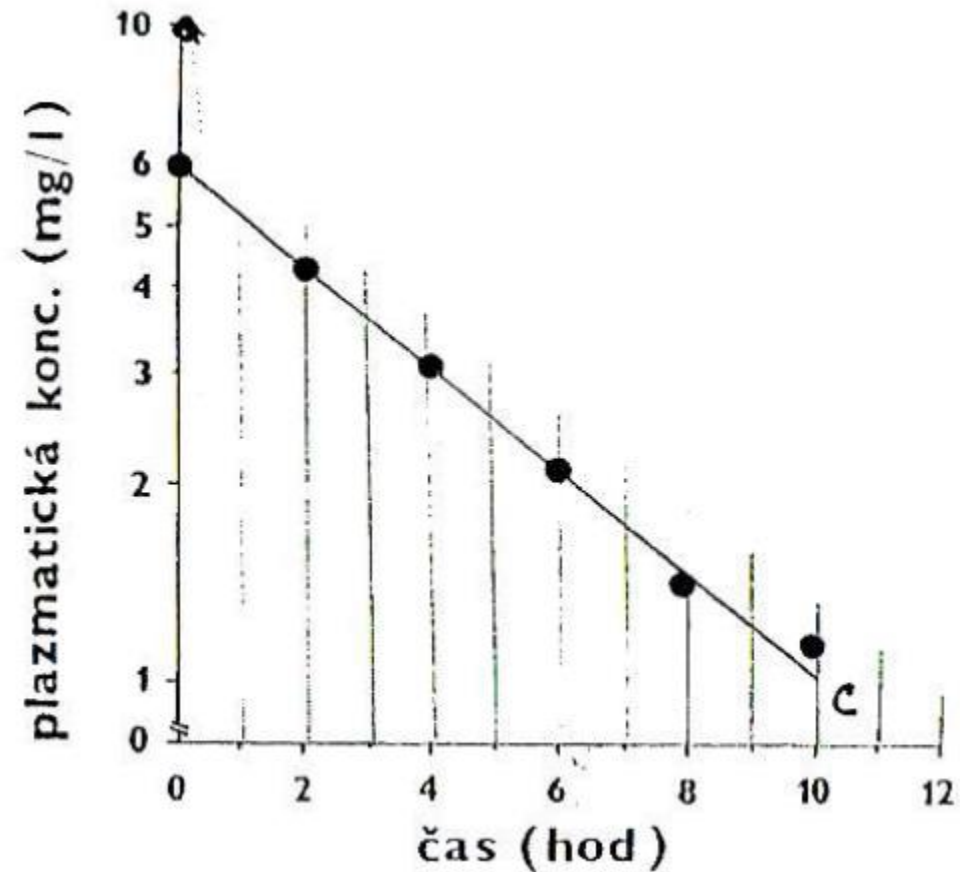
- $K_e = 0,693 / T_{1/2} = 0,173 \text{ hod}^{-1}$

C) Odhadněte V_d

- $V_d = m / c = 60 \times 10 / 6 = 100 \text{ l}$

D) Vypočítejte CL

- $CL = V_d \times K_e = 100 \times 0,173 = 17,3 \text{ l/hod} = 17300 \text{ ml/hod} = 288 \text{ ml/min}$



Příklad 2

Nemocný hospitalizován pro pneumonii; nasazena ATB terapie. $V_d = 45 \text{ L}$, $CL = 70 \text{ mL/min}$

A) Za kolik hodin bude dosaženo c_{ss} v případě, že od zahájení léčby bude ATB nemocnému podáváno bez nasycovací dávky, tj. v dávce $100 \text{ mg i.v. po 6 hod}$?

Příklad 2

Nemocný hospitalizován pro pneumonii; nasazena ATB terapie. $V_d = 45 \text{ L}$, $CL = 70 \text{ mL/min}$

A) Za kolik hodin bude dosaženo c_{ss} v případě, že od zahájení léčby bude ATB nemocnému podáváno bez nasycovací dávky, tj. v dávce $100 \text{ mg i.v. po 6 hod}$?

- 4-5 poločasů
- $T_{1/2} = 0,693 \times V_d / CL = 0,693 \times 45 \text{ L} / 0,07 \text{ L/min} = 445,5 \text{ min} = 7,43 \text{ hod}$
- $5 \times 7,43 = 37 \text{ hod}$ ($4 \times 7,43 = 29,6 \text{ hod}$)

Příklad 2

Nemocný hospitalizován pro pneumonii; nasazena ATB terapie. $V_d = 45 \text{ L}$, $CL = 70 \text{ mL/min}$

B) Jak velká by měla být **nasycovací dávka**, aby u nemocného byl rychle navozen ustálený stav s průměrnou koncentrací ATB v plazmě **4 mg/l**?

Příklad 2

Nemocný hospitalizován pro pneumonii; nasazena ATB terapie. $V_d = 45 \text{ L}$, $CL = 70 \text{ mL/min}$

B) Jak velká by měla být **nasycovací dávka**, aby u nemocného byl rychle navozen ustálený stav s průměrnou koncentrací ATB v plazmě 4 mg/l ?

- **Nasycovací dávka** = $V_d \times c_{pl} = 45 \text{ L} \times 4 \text{ mg/l} = 180 \text{ mg}$

Příklad 2

Nemocný hospitalizován pro pneumonii; nasazena ATB terapie. $V_d = 45 \text{ L}$, $CL = 70 \text{ mL/min}$

C) Jakou **udržovací dávku** ATB zvolíte pro opakované i.v. podání v intervalech **po 6 hod**, aby plazmatická koncentrace v ustáleném stavu dosáhla **4 mg/l**?

Příklad 2

Nemocný hospitalizován pro pneumonii; nasazena ATB terapie. $V_d = 45 \text{ L}$, $CL = 70 \text{ mL/min}$

C) Jakou **udržovací dávku** ATB zvolíte pro opakované i.v. podání v intervalech po 6 hod, aby plazmatická koncentrace v ustáleném stavu dosáhla **4 mg/l**?

- Rychlost přívodu = rychlost eliminace = $CL \times c_{ss} = 0,07 \text{ L/min} \times 4 \text{ mg/l} = 0,28 \text{ mg/min} = 16,8 \text{ mg/hod}$
- Rychlost přívodu = dávka / τ
- $\rightarrow$ dávka = rychlost přívodu $\times \tau = 16,8 \times 6 = 100,8 \text{ mg}$

Příklad 3

U pacienta léčeného digoxinem se projevily příznaky intoxikace. Bylo provedeno vyšetření koncentrace digoxinu v krvi odebrané 8 hod po podání s výsledkem 4 ng/ml. Renální funkce jsou v pořádku. $T_{1/2}$ digoxinu je 1,8 dne.

Jak dlouho bude trvat, než plazmatická koncentrace digoxinu klesne na terapeutickou úroveň (1 ng/ml)?

Příklad 3

U pacienta léčeného digoxinem se projevily příznaky intoxikace. Bylo provedeno vyšetření koncentrace digoxinu v krvi odebrané 8 hod po podání s výsledkem 4 ng/ml. Renální funkce jsou v pořádku. $T_{1/2}$ digoxinu je 1,8 dne.

Jak dlouho bude trvat, než plazmatická koncentrace digoxinu klesne na terapeutickou úroveň (1 ng/ml)?

- Za 1 $T_{1/2}$: 2 ng/ml
- Za 2 $T_{1/2}$: 1 ng/ml
- $2 T_{1/2} = 2 \times 1,8 = 3,6$ dne

Příklad 4

Pacient je léčen pro komorové tachykardie dlouhodobou i.v. infuzí lidokainu. Infuze byla zahájena v 8:00, probíhá rychlostí 1,8 mg/min.

$V_d = 70 \text{ L}$, $CL = 740 \text{ ml/min}$, $T_{1/2} = 1,9 \text{ hod}$

A) Jaká bude plazmatická koncentrace lidokainu v ustáleném stavu?

Příklad 4

Pacient je léčen pro komorové tachykardie dlouhodobou i.v. infuzí lidokainu. Infuze byla zahájena v 8:00, probíhá rychlostí 1,8 mg/min.

$V_d = 70 \text{ L}$, $CL = 740 \text{ ml/min}$, $T_{1/2} = 1,9 \text{ hod}$

A) Jaká bude plazmatická koncentrace lidokainu v ustáleném stavu?

- $c_{ss} = \text{rychlost dávkování} / CL = 1,8 / 740 = 0,0024 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ mg/l}$

Příklad 4

Pacient je léčen pro komorové tachykardie dlouhodobou i.v. infuzí lidokainu. Infuze byla zahájena v 8:00, probíhá rychlostí 1,8 mg/min.

$V_d = 70 \text{ L}$, $CL = 740 \text{ ml/min}$, $T_{1/2} = 1,9 \text{ hod}$

B) Za kolik hodin bude dosaženo ustáleného stavu plazmatické koncentrace?

Příklad 4

Pacient je léčen pro komorové tachykardie dlouhodobou i.v. infuzí lidokainu. Infuze byla zahájena v 8:00, probíhá rychlostí 1,8 mg/min.

$V_d = 70 \text{ L}$, $CL = 740 \text{ ml/min}$, $T_{1/2} = 1,9 \text{ hod}$

B) Za kolik hodin bude dosaženo ustáleného stavu plazmatické koncentrace?

- $5 \times T_{1/2} = 5 \times 1,9 = 9,5 \text{ hod}$ ($4 \times 1,9 = 7,6 \text{ hod}$)

Příklad 5

Na JIP byl přivezen narkoman v kómatu. Jeho přátelé vypověděli, že si před 6 hod aplikoval i.v. dávku morfinu. Statimové vyšetření krve ukázalo sérovou hladinu morfinu 0,4 mg/l.

$$V_d = 200 \text{ l}, T_{1/2} = 3 \text{ hod}$$

Jakou dávku si postižený pravděpodobně podal?

Příklad 5

Na JIP byl přivezen narkoman v kómatu. Jeho přátelé vypověděli, že si před 6 hod aplikoval i.v. dávku morfinu. Statimové vyšetření krve ukázalo sérovou hladinu morfinu 0,4 mg/l.

$$V_d = 200 \text{ l}, T_{1/2} = 3 \text{ hod}$$

Jakou dávku si postižený pravděpodobně podal?

- Kolik poločasů uplynulo? $2 T_{1/2}$
- $c_6 = 0,4 \text{ mg/l} \rightarrow c_3 = 0,8 \text{ mg/l} \rightarrow c_0 = 1,6 \text{ mg/l}$
- $m = V_d \times c = 200 \times 1,6 = 320 \text{ mg}$

Příklad 6

Jak provedete korekci dávky na základě změny c_{ss} ?

Při dávce 100 mg/hod jsme dostali koncentraci 14,4 mg/l. Kolik musí být dávka k dosažení koncentrace 28,8 mg/l?

Příklad 6

Jak provedete korekci dávky na základě změny c_{ss} ?

Při dávce 100 mg/hod jsme dostali koncentraci 14,4 mg/l. Kolik musí být dávka k dosažení koncentrace 28,8 mg/l?

- $D_{\text{současná}} / D_{\text{žádaná}} = c_{ss} \text{ současná} / c_{ss} \text{ žádaná}$
- $D_{\text{žádaná}} = D_{\text{současná}} / c_{ss} \text{ současná} \times c_{ss} \text{ žádaná} = 100 / 14,4 \times 28,8 = 200 \text{ mg/hod}$