

Farmakokinetika

Jan Strojil
Ústav farmakologie LF UP v Olomouci



26. února 2009

Jan Strojil

Farmakokinetika

Základní pojmy

- Farmakokinetika (πηαρμακων + κινετικος)
 - Popisuje osud léčiva v těle
 - „Co dělá tělo s lékem“

Jan Strojil

Farmakokinetika

Základní pojmy

- Farmakodynamika
 - Popisuje účinek léku na organismus
 - „Co dělá lék s tělem“

Jan Strojil

Farmakokinetika

- **L**iberace
- **A**bsorpce
- **D**istribuce
- **M**etabolismus
- **E**xkrece

Liberace

- Uvolnění látky z lékové formy
 - umožňuje vstřebávání
 - možnost upravovat časový průběh
 - potahování a řízené uvolňování
 - nástup účinku
 - depotní injekce

$$\frac{dW}{dt} = \frac{DA(C_s - C)}{L}$$

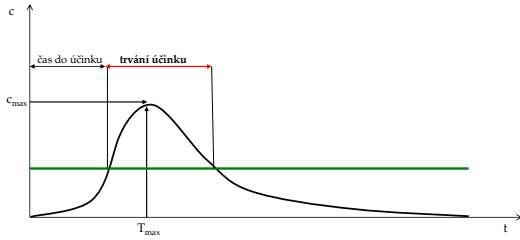
Absorpce

- Přechod látky z místa podání do systémového oběhu nebo biofáze
 - I. prostá difúze – gradient, liposolubilita, velikost, náboj
 - II. facilitovaná difúze – pasivní, nosič, saturabilita
 - III. aktivní transport – proti gradientu
 - IV. pinocytóza – omezený význam

Absorpce

- Parametry absorpce

- c_{max} , T_{max} , čas do účinku, AUC, F



Jan Strojil

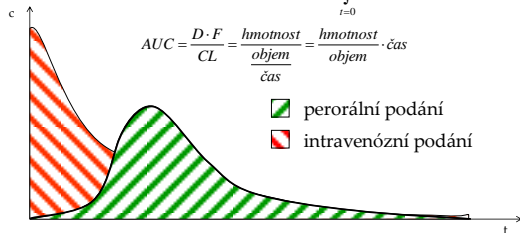
Farmakokinetika

Absorpce

- Plocha pod křivkou (AUC)

$$AUC = \text{koncentrace} \cdot \text{čas} = \int_{t=0}^{t=\infty} c \cdot dt$$

$$AUC = \frac{D \cdot F}{CL} = \frac{\text{hmotnost}}{\text{objem}} \cdot \frac{\text{hmotnost}}{\text{čas}} = \frac{\text{hmotnost}}{\text{objem}} \cdot \text{čas}$$



Jan Strojil

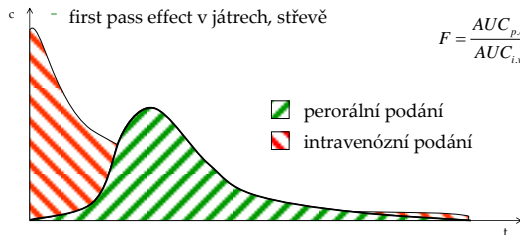
Farmakokinetika

Absorpce

- Biologická dostupnost (F)

- poměr podané dávky, který se dostane do **systémového** oběhu
- first pass effect v játrech, střevě

$$F = \frac{AUC_{p.o.}}{AUC_{i.v.}}$$

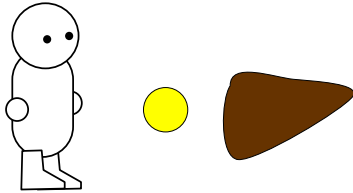


Jan Strojil

Farmakokinetika

First pass effect

- „Efekt prvního průchodu“, presystémová eliminace



Jan Strojil

Farmakokinetika

Absorpce

- Faktory ovlivňující absorpci
 - **cesta podání** – i.v., i.a., i.m., s.c., i.d., i.t., p.o., i.o., transdermální, rektální, bukalní, linguální, inhalační, intraartikulární, intraokulární, intrakardiální
 - **koncentrace**
 - **přítomnost jiných látek** – jídlo zpomaluje nástup, někdy zvyšuje, někdy snižuje

Jan Strojil

Farmakokinetika

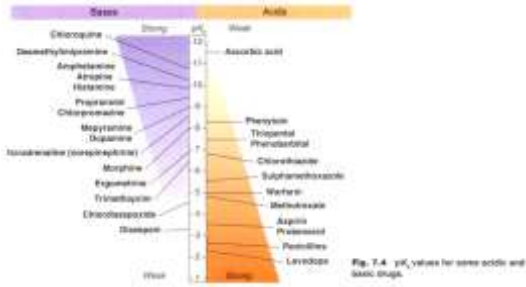
Absorpce

- Faktory ovlivňující absorpci
 - **plocha absorpce** – střevo, žaludek, sliznice
 - **čas kontaktu** – projímadla, prokinetika
 - **prokrvení místa** – CAVE s.c. a i.m. u šoku
 - **pKa a pH** – určují, zda bude molekula ionizovaná
kyseliny se lépe vstřebávají v kyselém prostředí, zásady v zásaditém

Jan Strojil

Farmakokinetika


Absorpce



Jan Strojil

Rang & Dale's Pharmacology, © Elsevier

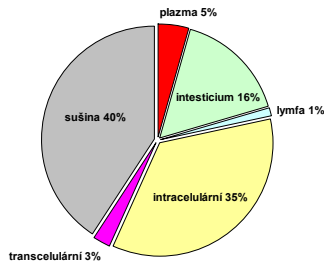
Absorpce

- Praktické dopady
 - **nástup účinku** – nejrychleji přímo do oběhu, rychle lingválně, rektálně, roztok rychlejší než tableta (není disintegrace)
 - **lékové interakce** – některé léky si navzájem ovlivňují vstřebávání (také jídlo, CAVE vápník) 
 - **vysoký first pass effect** – volíme formy a cesty podání obcházející játra (bukálně, rektálně, parenterálně)

Jan Strojil

Farmakokinetika

Farmakokinetika



Jan Strojil

Farmakokinetika

Distribuce

- Distribuce látky v těle
 - dynamický děj závisející na řadě faktorů
 - prostupnost membrán
 - velikost a náboj molekuly, lipofilita
 - vazba na bílkoviny
 - prokrvení
 - chorobné stavy

Jan Strojil

Farmakokinetika

Distribuce

- Parametry distribuce
 - **distribuční objem** – objem, ve kterém by dávka musela být rozpuštěna, aby měla koncentraci, jakou má v krvi

$$V_d = \frac{F \cdot D}{C_{krev}}$$

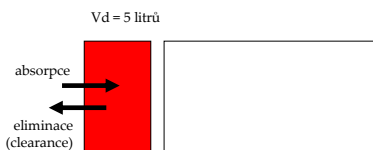
- 5 litrů
- 20 litrů
- 50 litrů
- 150 litrů
- 1000 litrů

Jan Strojil

Farmakokinetika

Distribuce

- Parametry distribuce
 - **distribuční objem** – objem, ve kterém by dávka musela být rozpuštěna, aby měla koncentraci, jakou má v krvi



Při CL=1 l/h bude poločas 3,5 hodiny

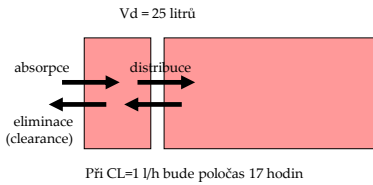
Jan Strojil

Farmakokinetika

Distribuce

- Parametry distribuce

- **distribuční objem** – objem, ve kterém by dávka musela být rozpuštěna, aby měla koncentraci, jakou má v krvi



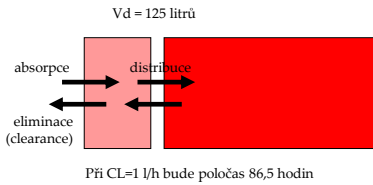
Jan Strojil

Farmakokinetika

Distribuce

- Parametry distribuce

- **distribuční objem** – objem, ve kterém by dávka musela být rozpuštěna, aby měla koncentraci, jakou má v krvi



Jan Strojil

Farmakokinetika

Distribuce

- Parametry distribuce

- **distribuční objem** – objem, ve kterém by dávka musela být rozpuštěna, aby měla koncentraci, jakou má v krvi

$$V_d = \frac{D \cdot F}{c_{krev}}$$

$$D_{load} = V_D \cdot c_{krev} = 28l \cdot 12mg/l \approx 330mg$$

Jan Strojil

Farmakokinetika

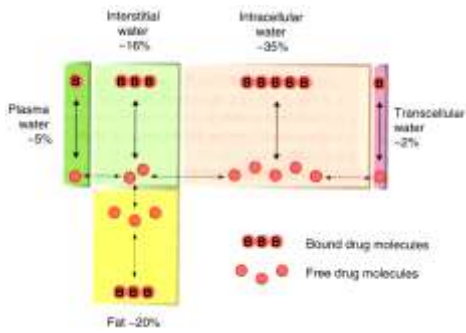
Distribuce

- Vazba na bílkoviny
 - jen volná frakce je účinná – vázaná frakce tvoří rezervoár, není účinná, nevylučuje se*, nepřechází přes membrány
 - saturabilita vazby je prostor pro interakce ⚠

Příklad: Lék A má vazbu z 98 %. Lék B jej 1 % z vazby vytlačí. Jak se změní účinek léku A?

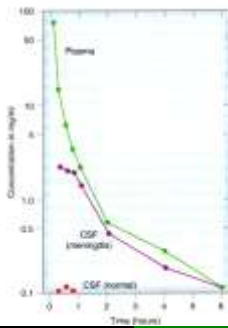
Jan Strojil Farmakokinetika

Distribuce



Jan Strojil Farmakokinetika

Distribuce



Jan Strojil Farmakokinetika

Exkrece z těla

- Renální (močí)
- Jaterní (žlučí)

– dlouho nic –

- plíce, kůže, epitel, slzy, sliny, ...

Jan Strojil

Farmakokinetika

Renální exkrece

- Metabolity často lépe (od toho jsou)

- Filtrace, sekrece, difúze

- Filtrace – do 20 000 (jen volná frakce)
- Sekrece – nosič kyselých a zásaditých (vše), kompetice
- Difúze – reabsorpce, ionizační past

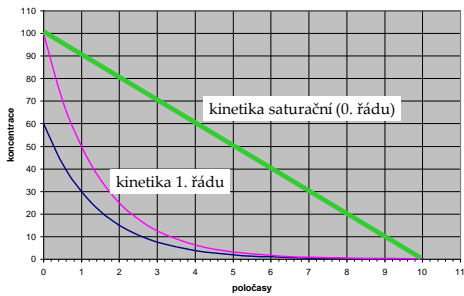


Jan Strojil

Farmakokinetika

Parametry eliminace

Poločas je nezávislý na koncentraci



Jan Strojil

Farmakokinetika

Parametry eliminace

- Clearance
 - rozmezí od <1 – 700 ml/min
 - Renální, extrarenální, hepatální, celková

$$CL_r = \frac{c_u \cdot V_u}{c_p}$$

Jan Strojil

Farmakokinetika

Parametry eliminace

- Poločas
 - platí pro kinetiku 1. řádu

$$t_{1/2} = \frac{0,7 \cdot V_d}{CL}$$

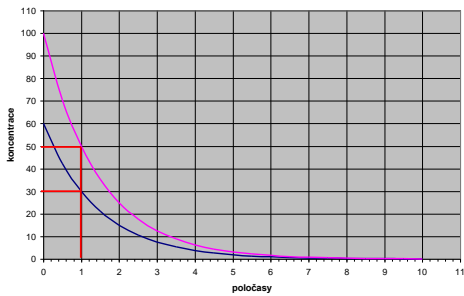
- souvislost s dávkovacím intervalem τ
 - $t_{1/2} \sim \tau$, $t_{1/2} > \tau$, $t_{1/2} < \tau$,

Jan Strojil

Farmakokinetika

Parametry eliminace

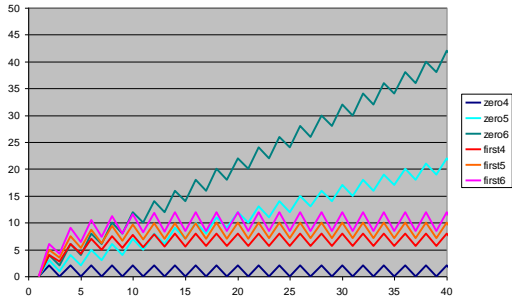
Poločas je nezávislý na koncentraci



Jan Strojil

Farmakokinetika

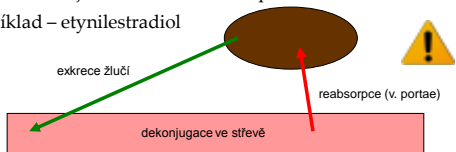
Kinetika prvního a nultého řádu (saturační)



Jan Strojil Farmakokinetika

Eliminace

- Enterohepatální oběh
 - léky vyloučené v konjugované formě žlučí do střeva
 - dekonjugace
 - reabsorpce
 - výsledkem je udržování hladin a prodloužení účinku
 - příklad – etynilestradiol



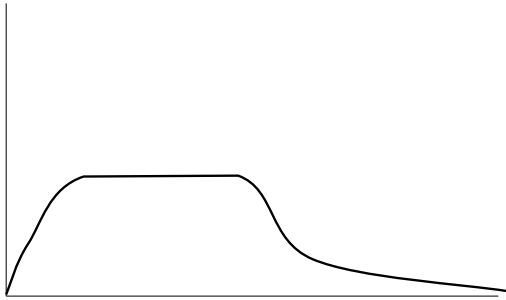
Jan Strojil Farmakokinetika

Farmakokinetika



Jan Strojil Farmakokinetika

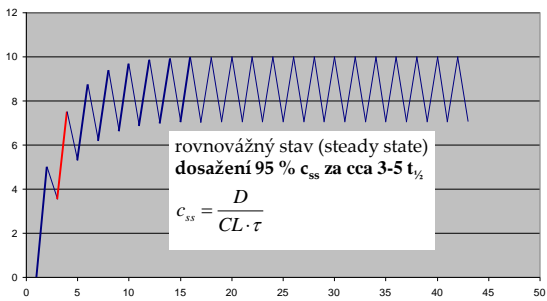
Infúzní podání



Jan Strojil

Farmakokinetika

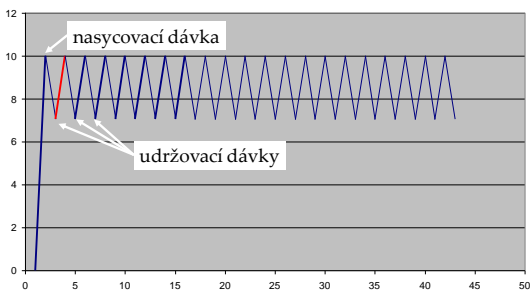
Opakované podávání



Jan Strojil

Farmakokinetika

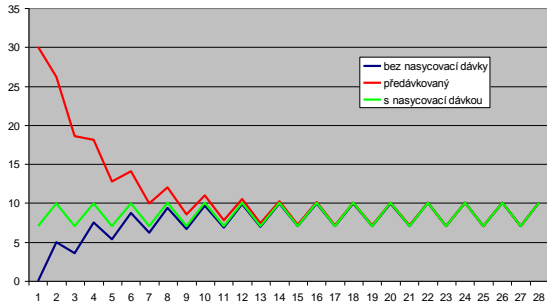
Nasycovací dávka



Jan Strojil

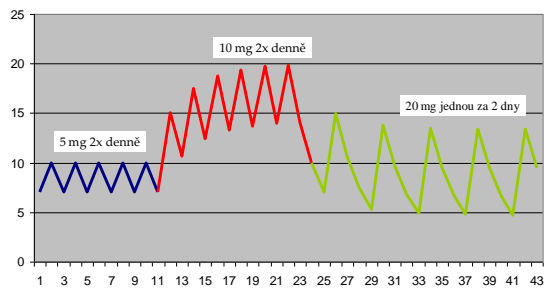
Farmakokinetika

Nasycovací dávka



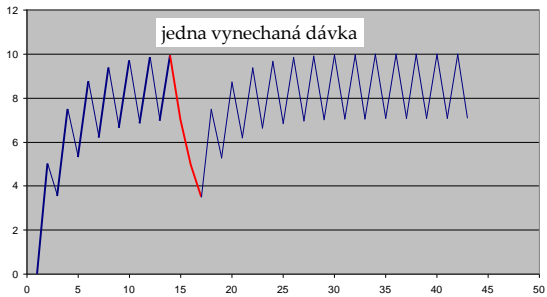
Jan Strojil Farmakokinetika

Rovnovážný stav



Jan Strojil Farmakokinetika

Vynechání dávky



Jan Strojil Farmakokinetika

Terapeutické monitorování

- Therapeutic Drug Monitoring (TDM)
 - Metoda individualizace dávkování
 - Základem je měření (plazmatických) hladin léků
 - Provádí se tam, kde je vztah hladina-účinek
- aminoglykosidy, vankomycin, cyklosporin, digoxin, teofylin, MTX, antiepileptika

Jan Strojil

Farmakokinetika

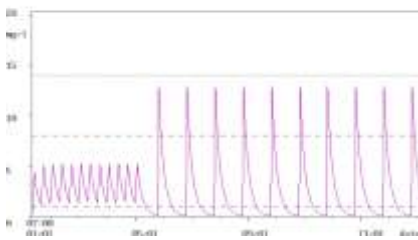
Terapeutické monitorování

1. Změření koncentrace léčiva v plazmě
2. Výpočet kinetiky na základě znalosti
 - doby podání
 - intervalu a délky podávání
 - dosavadní dávky a způsobu podání
 - parametrů pacienta
 - věk, hmotnost, výška, pohlaví, clearance Kr
3. Doporučení dalšího dávkování

Jan Strojil

Farmakokinetika

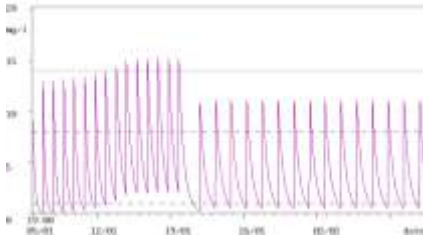
Terapeutické monitorování



Jan Strojil

Farmakokinetika

Terapeutické monitorování



Jan Strojil

Farmakokinetika

Souhrn

- **Absorpce** – pH , c_{max} , T_{max} , AUC, F
- **Distribuce** – V_d , kompartmenty, vazba
- **Eliminace** – typy kinetiky, $T_{1/2}$, CL, cesty eliminace
- **Dávkovací režimy** – opak. podání, nasycovací dávka, rovnovážný stav, compliance
- **TDM** – co, kdy, proč
- Rozdíl mezi motivem **Supermana** a **Indiana Jonese**

Jan Strojil

Farmakokinetika

Děkuji za pozornost

Jan Strojil

Farmakokinetika