

Matematický popis farmakokinetických procesů a jeho využití při dávkování léčiv

B. Sokolová

Farmakokinetické metody

- snaží se matematickými vztahy vystihnout časovou závislost pobytu léčiva v organismu.
- vycházejí z analýzy koncentrací léčiva a jeho metabolitů v dostupných tělních tekutinách (krev, moč, sliny, ...)

Nejdůležitější jsou informace

- o množství léčiva, které dosáhlo systémového oběhu a o rychlosti, s jakou se tak stalo (biologická dostupnost)
- o distribuci léčiva v organismu
- o rychlosti eliminace léčiva

Matematické vztahy se využívají

- k predikci koncentrace léčiv
 - k individualizaci dávkování
- koncentrační profil léčiva (závislost koncentrace léčiva na čase od podání) je popsán pomocí základních farmakokinetických parametrů

Farmakokinetické parametry

Primární

- distribuční objem V_d
- clearance (CL)

Sekundární – jejich velikost závisí na primárních parametrech

- biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$)
- plocha pod křivkou koncentrace léčiva v krvi (AUC)
- biologická dostupnost léčiva (F)

Distribuční objem

- poměr mezi množstvím léčiva v těle a jeho koncentrací v krvi (plazmě, séru)

$$V_d = \frac{\text{množství léčiva v těle}}{c}$$

$$\text{množství léčiva v těle} = V_d * c$$

- distribuční objem je objem, ve kterém by se muselo léčivo přítomné v těle homogenně rozptýlit, aby bylo dosaženo stejné koncentrace léčiva jako v krvi
- distribuční objem nepředstavuje reálný objem
- ve skutečnosti se léčivo distribuuje nerovnoměrně mezi krví a tkáněmi (fyzikálně-chemické vlastnosti, vazba na bílkoviny)
- někdy V_d dosahuje vysokých hodnot (léčivo se váže na tkáně)

- jednotka: litr
- často se interpretuje ve vztahu k tělesné hmotnosti - litr/kg (podobně jako objemy tělesných tekutin)

Porovnání distribučního objemu léčiva (v l/kg) a objemů celkové, intracelulární, extracelulární a intravaskulární tekutiny umožňuje formulovat určité závěry:

$V_d = 0,6$ l/kg – z krve se distribuuje do extracelulárního i intracelulárního prostoru (metotrexát, erytromycinová ATB)

$V_d = 0,1-0,3$ l/kg – z krve se distribuuje do extracelulárního prostoru (gentamicin)

$V_d = 0,05$ l/kg – zůstává intravaskulárně (heparin)

$V_d > 0,6$ l/kg – distribuuje se intracelulárně

kompartment	Objem (l/kg tělesné hmotnosti)
plazma	0,04
krev	0,08
extracelulární voda	0,2
celková tělesná voda	0,6
tuk	0,2 – 0,35

objem tělesné vody v důležitých kompartmentech

Využití distribučního objemu ve farmakokinetických výpočtech

- pro výpočet nárazové dávky, pro rychlé dosažení terapeuticky účinné koncentraci v krvi

$$D_N = V_d * c_T$$

- pro odhad léčiva v těle (při předávkování)
- pro posouzení vlivu hemodialýzy a hemoperfúze na farmakokinetiku léčiva

Clearance

- je poměr rychlosti eliminace léčiva a jeho koncentrace v krvi

$$CL = \frac{\text{rychlost eliminace}}{c}$$

- rychlost eliminace je množství léčiva eliminované za jednotku času (mol/s, mg/h)
- jednotkou clearance: objem/čas – l/h, ml/s, ml/min. Někdy se uvádí ve vztahu k tělesné hmotnosti či povrchu těla

Celková clearance – celková rychlost eliminace léčiva z krve. Má aditivní charakter (součet všech clearance – střevo, játra, ledviny, plíce,...)

Renální clearance – množství léčiva vyloučeného za jednotku času ledvinami, vztažená na koncentraci látky v krvi (c). Množství vyloučené za jednotku času se rovná součinu objemu moči vyloučené za jednotku času (objemová rychlost toku moče) a koncentrace léčiva v moči (c_U)

$$CL_R = \frac{V * c_U}{c} = \frac{\frac{V}{T} * c_U}{c} = \frac{A_U}{AUC}$$

T – interval sběru

V – nasbíraná moč

c – průměrná koncentrace léčiva v krvi v rámci intervalu sběru moče

A_U – celkové množství léčiva vyloučené do moče

AUC – plocha pod křivkou koncentrací léčiva v krvi vs. čas)

$$CL_R * c = V * c_U$$

- objem krve, který se v ledvinách úplně očistí od léčiva za jednotku času

Renální exkrece zahrnuje procesy

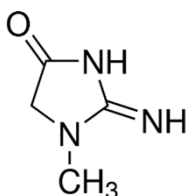
- glomerulární filtrace (80-120 ml/min)
- aktivní tubulární sekrece
- aktivní i pasivní tubulární reabsorpci

Glomerulární filtrace se v praxi měří pomocí clearance endogenní látky **kreatininu**

$$GF \cong CL_{kr} = (V * c_U) / (c.T)$$

V – objem moči, T – časový interval sběru moči, c_U a c jsou koncentrace kreatininu v moči a plasmě

Kreatinin – svalový metabolit, splňuje z velké míry požadavek na referenční sloučeninu pro odhad GF (jen z 10% je aktivně secernován). Korekce na tělesný povrch: $S = 0,167 \times (m \cdot h)^{-2}$ (plocha pro GF je úměrná tělesnému povrchu).



Referenční hodnoty:

1,3-2,6 ml/s/S - norma

0,15-0,5 ml/s/S – renální insuficience

< 0,15 ml/s/S – renální selhání

Jaterní clearance – množství léčiva extrahovaného z krve játry za jednotku času vztažena na koncentraci látky v portální krvi

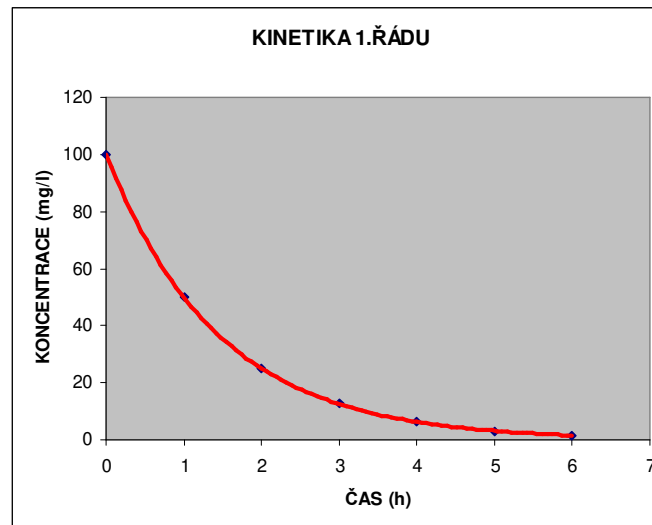
- velikost clearance léčiva při průchodu orgánem závisí na jeho vlastnostech a na funkčním stavu eliminujícího orgánu.
- některá léčiva jsou extrahována játry velmi efektivně již při prvním průchodu (p.o, efekt prvního průchodu)

Pro dávkování léčiv má zásadní význam vztah mezi velikostí clearance a koncentrací léčiva v krvi (tedy nepřímo i dávkou)

Pro většinu léčiv je clearance konstantní – eliminace nepodléhá saturaci a rychlost eliminace je přímo úměrná koncentraci

rychlost eliminace = $CL * c$ → **eliminace prvního řádu**

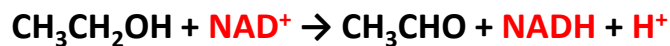
- čím vyšší je plazmatická koncentrace, tím větší množství léčiva je eliminováno za jednotku času
- graficky: plazmatická koncentrace klesá exponenciálně s časem od podání



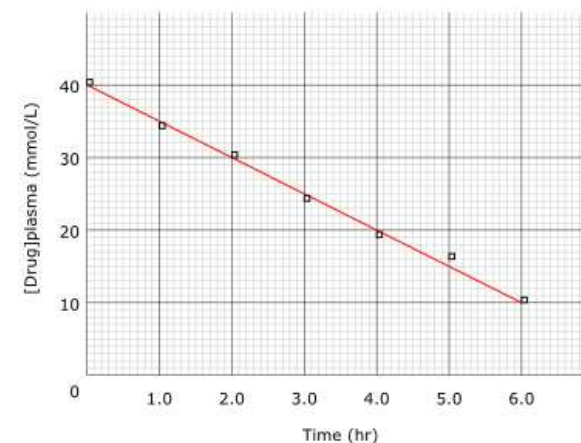
Eliminace nultého řádu probíhá konstantní rychlostí bez ohledu na množství, resp. koncentraci substrátu

- rychlost eliminace se s rostoucí koncentrací zvyšuje stále pomaleji
- po dosažení určité koncentrace se rychlost eliminace již dále nezvyšuje. Od této koncentrace probíhá eliminace stále stejnou rychlostí.
- v organismu musí být přítomen limitující faktor: např. vazebná kapacita enzymu, omezené množství koenzymu, zdroj oxidujícího, redukujícího činidla, omezená kapacita aktivního transportu (např. aktivní tubulární sekrece) apod.
- graficky: plazmatická koncentrace klesá lineárně s časem od podání

Příklad odbourávání alkoholu:



Rychlost reakce je omezena schopností buněk dodávat NAD⁺ pro reakci, tj. organismus není schopen metabolizovat více než cca 10 ml etanolu/hod



Biologický poločas eliminace

- čas potřebný k tomu, aby se koncentrace léčiva v plazmě snížila na polovinu počáteční hodnoty

$$t_{1/2} = \ln 2/k = 0,693/k = (0,693 * V_d)/CL$$

k – rychlostní konstanta eliminace

- podle $t_{1/2}$ a dávkovacího intervalu můžeme předpovědět míru kumulace
- umožňuje odhadnout velikost kolísání koncentrace léčiva během jednoho dávkovacího intervalu
- odhadujeme čas potřebný k dosažení ustáleného stavu koncentrací léčiva při jeho kontinuálním nezměněném podávání
- látka se z organismu vyloučí zhruba za 5 poločasů**

Plocha pod křivkou (AUC)

- je plocha vymezená křivkou koncentrace vs. čas.
- v časovém intervalu od podání léčiva
- v časovém intervalu mezi dvěma dávkami
- základní veličina při stanovení biologické dostupnosti

Biologická dostupnost (F)

- množství léčiva z dávky obsažené v podaném léčivém přípravku, které se dostává ve farmakologicky aktivní formě do systémového krevního oběhu.

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

- klinický význam: umožňuje posoudit vztah mezi množstvím léčiva, které se nemocnému podává s množstvím, které se skutečně může uplatnit ve farmakoterapeutickém účinku.

Př. nisoldipin – kalciový antagonist

- kompletně absorbován
- metabolismus ve střevě a játrech – first pass effect – p.o. F= 5,5%
- nemocní s jaterní cirhózou - nižší dávky

Farmakokinetické modely

Stanovení hladin xenobiotika (léčiva) v různých tkáních a orgánech v závislosti na dávce a čase umožňuje vypracování **farmakokinetických modelů** a volbu vhodného terapeutického postupu.

KOMPARTMENTOVÉ MODELÝ:

Organismus je tvořen mnoha oddíly (kompartmenty), které jsou vzájemně odděleny bariérami, které zabraňují volné difúzi.

Charakteristiky farmakokinetického modelu:

- počet kompartmentů
- jejich velikost a kapacita
- jejich vzájemný vztah
- kvalitativní a kvantitativní charakteristika kinetiky noxy

Jednokompartmentový model

Předpoklad: podaná látka se po absorpci jednotně rozdělí podle jednotné kinetiky ve veškerém distribučním prostoru, který jí připadá a je podle jednotné kinetiky eliminována.

Například: a) Látka po podání zůstává téměř jen v krevním řečišti.

pak $V_d \sim 3 \text{ l}$

b) Látka se distribuuje ve veškeré extracelulární tekutině.

pak $V_d \sim 45 \text{ l}$

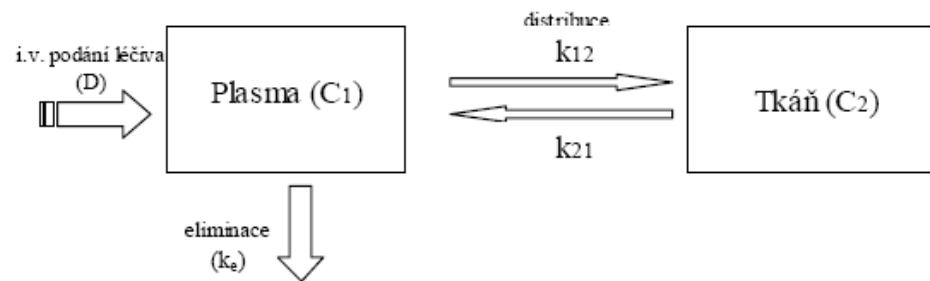
Obvykle se předpokládá kinetika eliminace 1.řádu.

Dvoukompartmentový model

Centrální kompartment – obvykle krevní řečiště nebo veškerá extracelulární tekutina, do něj je noxa absorbována a jím distribuována do

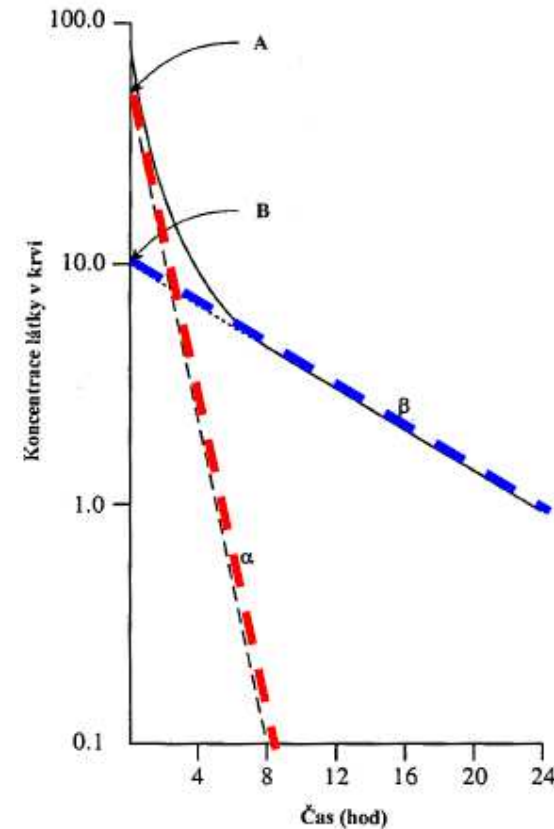
Periferního kompartmentu.

Přesun do periferního komp.je časově opožděn
oproti rozdělení noxy v centrálním komp.



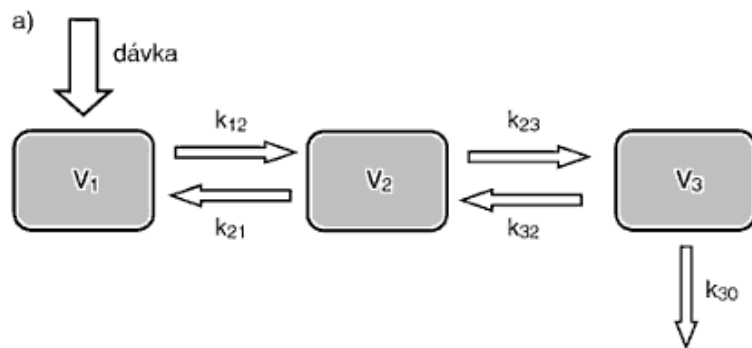
$$C_t = A.e^{-\alpha t} + B.e^{-\beta t}$$

The term $A.e^{-\alpha t}$ is circled in red and has a red arrow pointing to a red box labeled 'distribuční fáze'. The term $B.e^{-\beta t}$ is circled in blue and has a blue arrow pointing to a blue box labeled 'eliminační fáze'.

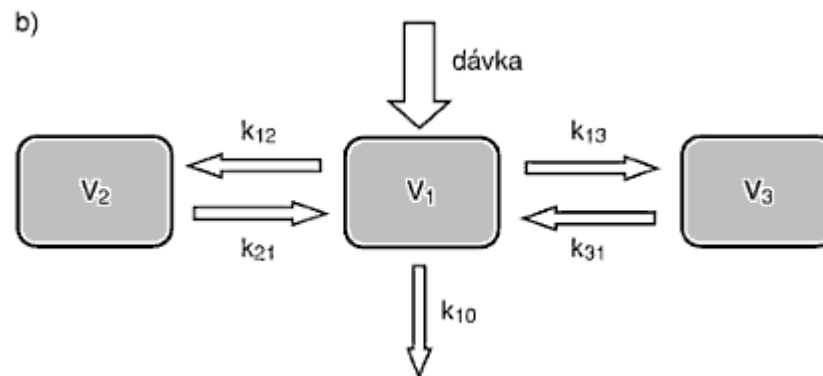


Tříkomentový model

- **Centrální kompartment**
- **Rychlý** (mělký) kompartment – podobné vlastnosti jako periferní u 2K modelu
- **Pomalý** (hluboký) kompartment – plní se pomalu po opakovaném podávání, pomalý vstup a pomalý výstup – např. kostní tkáň nebo plod



katenní uspořádání



mamilární uspořádání

Faktory určující odpověď na léčivo

- Vliv fyzikálních a chemických vlastností léčiva
- Vliv lékové formy
- Vliv současně podávané potravy
- Dávka
- Kombinace léčiv
- Opakované podávání
- Faktory podmiňující pozdní účinky
- Věk
- Pohlaví
- Tělesná konstituce
- Patologický stav organismu

Příklad 1:

- Pacient: 67 kg, iv Penicilín G – dávka 300 mg
- Výchozí koncentrace v séru ?
- Koncentrace po 3 a 6 h po iv
- Kdy bude nutná další dávka, aby c neklesla pod MIC (0,063 mg/l)

$$V_d = 0,6 \text{ l/kg}$$

$$t_R = 0,75 \text{ h}$$

$$c(t) = D/V_d * e^{(-k_e * t)}$$

$$k_e = \ln 2 / t_R = 0,693 / 0,75 = 0,92 \text{ h}^{-1}$$

$$c(0) = 300 / (0,6 * 67) = 7,46 \text{ mg/l}$$

$$c(3) = 300 / (0,6 * 67) * e^{(-0,92 * 3)} = 7,46 * 0,062 = 0,46 \text{ mg/l}$$

$$c(6) = 300 / (0,6 * 67) * e^{(-0,92 * 6)} = 7,46 * 0,004 = 0,029 \text{ mg/l}$$

Pozn.: MIC – minimální inhibiční koncentrace

Příklad 2:

- Pacient, léčen 3 dny , 1000 mg amoxicilinu – 30 min inf/ 8 hod
- Bylo odebráno několik vzorků krve
- AUC ?
- Průměrnou koncentraci léčiva v dávkovacím intervalu ?

T (h)	0	0,5	1	2	4	8
C (mg/l)	0,2	50,63	21,79	7,92	2,34	0,2

AUC lichoběžníková metoda = součet ploch, které zaujímají jednotlivé změřené koncentrace a jím odpovídající časy

$$\text{AUC (0-8)} = \text{AUC (0-0,5)} + \text{AUC (0,5-1)} + \text{AUC (1-2)} + \text{AUC (2-4)} + \text{AUC (4-8)} = \\ ((0,2 + 50,63) / 2 * (0,5 - 0)) + \dots + ((2,34 - 0,2) / 2 * (8 - 4)) = 61,01 \text{ mg}^*\text{h/l}$$

$$\text{Prům. } c = \text{AUC (0 - } \tau) / \tau = 61,01 / 8 = 7,63 \text{ mg}^*\text{h/l}$$

Příklad 3:

- Pacient, 70 kg, co 12 hod užívá tablety chinidinu s retard. uvolňováním
- Denní dávka 2367 μmol chinidinu
- Za 1 den v moči $c=407 \mu\text{mol}$ nezměněného chinidinu (AUC sér. C = 109 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)
- $t_{\text{Re}} = 8,5 \text{ hod}$, $k_e = 0,0815 \text{ h}^{-1}$
- $F = 88\%$

- Celková Cl ?
- Renální Cl ?
- Podíl léčiva vyloučeného beze změny močí ?
- Odhadnout Vd

$$\text{Cl} = F * D / \text{AUC} (0-\tau) = 0,88 * 2367 / 109 = 19,1 \text{ l/h} = 0,273 \text{ h/l/kg} = 4,55 \text{ ml/min/kg}$$

$$\text{Cl}_R = U(0-\tau) / \text{AUC} (0-\tau) = 407 / 109 = 3,73 \text{ l/h} \text{ \% } 0,053 \text{ l/h/kg} = 0,889 \text{ ml/min/kg}$$

$$\text{Podíl renální a celkové Cl: } f = \text{Cl}_R / \text{Cl} = 3,73 / 19,3 = 0,195 = 19,5 \text{ \% beze změny}$$

$$\text{Vd} = \text{Cl} / k_e = 19,1 / 0,0815 = 234 \text{ l} = 3,35 \text{ l/kg}$$