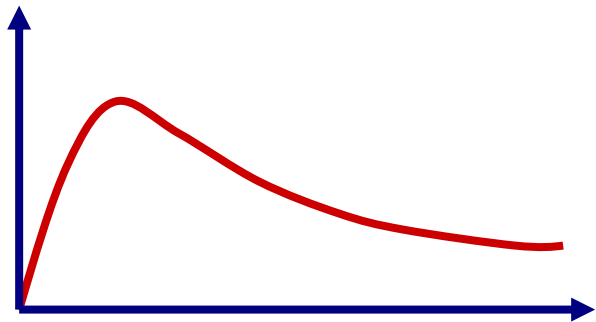


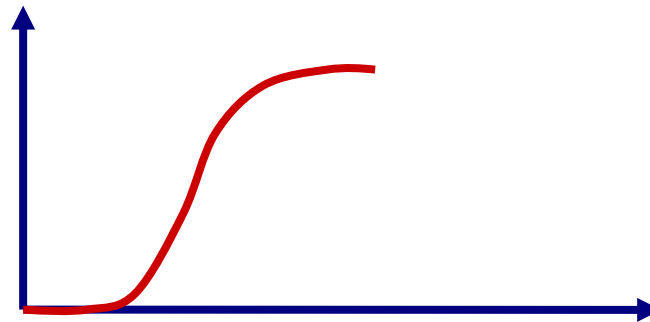
Farmakokinetika



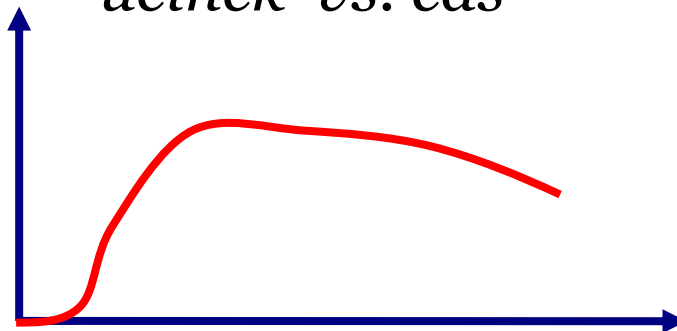
koncentrace vs. čas



účinek vs. koncentrace



účinek vs. čas



Farmakokinetika

- Farmakokinetické techniky jsou využívány k matematickému popisu časové závislosti pohybu léčiva v organismu prostřednictvím naměřených koncentrací léčiva ve snadno dostupných tělních tekutinách.

Proč to potřebujeme?

Význam farmakokinetiky

- Předpověď (**predikci**) koncentrací léčiva v krvi v závislosti na cestě podání, velikosti dávky a intervalu mezi dávkami.
- Výběr optimální **cesty podání** a lékové formy
- **Individualizace** dávky, tj. výběr vhodné dávky a způsobu podávání pro konkrétního nemocného, tj. s přihlédnutím k interindividuálním rozdílům ve farmakokinetice (zohlednění vlivu věku, genetických faktorů, pohlaví, onemocnění, lékových interakcí na farmakokinetiku léčiva)

Farmakokinetické parametry

Jsou proměnné, popisující kvantitativně osud léčiva v organismu, které získáme pomocí farmakokinetické analýzy průběhu koncentrací léčiva v závislosti na čase po podání.

Farmakokinetické parametry jsou „konstanty“ (charakteristické pro léčivo a organismus, ovlivněné lékovou formou a cestou podání) v matematických vztazích popisujících závislost koncentrace léčiva na čase po podání.

Farmakokinetické parametry

- zdánlivý distribuční objem V_d
- celková clearance CL
- biologický poločas eliminace $t_{1/2}$
- biologická dostupnost F
- rychlostní konstanta absorpce k_a
- volná frakce léčiva v plazmě f_U

Distribuční objem V_d

- Míra kapacity zdánlivého prostoru
- Míra kapacity teoretického prostoru, který je v organismu k dispozici
- Podmínka: léčivo je stejnoměrně distribuováno
- Výpočet:
množství léčiva v org. / koncentrace léčiva v krvi

Distribuční objem V_d

Zdánlivý distribuční objem je objem, ve kterém by se muselo léčivo homogenně distribuovat, aby bylo dosaženo stejné koncentrace léčiva jako v krevní plazmě (krvi).

Distribuční objem V_d

- Praktický výpočet
Nitrožilně podaná dávka léčiva / konc. léčiva v čase 0
- Význam:
 - Stanovení počáteční (nárazové dávky)
 - Čím větší distribuční objem, tím menší je koncentrace dosažená po stejné dávce

Distribuční objem V_d

- Ovlivněn řadou faktorů:
 - Věk
 - Pohlaví
 - Nemoc
 - pK_a léčiva
 - Stupeň vazby léčiva na plazmatické bílkoviny
 - Rozdělovací koeficient tuk/voda
 - Stupeň vazby na ostatní tkáně organismu

Charakteristiky organismu a jejich vliv na interindividuální variabilitu V_d

- **vliv tělesné hmotnosti (velikost organismu)**

- v mnoha případech se dávkování léčiv řídí hmotností nemocného
- doporučena je dávka na 1 kg tělesné hmotnosti event. s přihlédnutím k věku
- často není určeno, jak postupovat u podvyživených nebo naopak obézních nemocných. Je jasné, že tyto stavy jsou spojeny se změnami „složení těla“ ve smyslu množství tělesné vody, tuku a svalů.

Interindividuální variabilita zdánlivého distribučního objemu

- **vliv tělesné hmotnosti**
 - **hydrofilní léčiva** mají distribuční objem, který dobře odpovídá ideální tělesné hmotnosti a lepších výsledků dosáhneme při dávkování na 1 kg ideální tělesné hmotnosti a to i u obézních osob (např. acyklovir)
 - distribuční objem **lipofilních léčiv** spíše odpovídá celkové tělesné hmotnosti (např. propofol).

Interindividuální variabilita zdánlivého distribučního objemu

- **vliv tělesné hmotnosti**

- U velmi obézních osob ale taková dávka může být neúměrně vysoká.
- Nesmí být podávána opakovaně jako udržovací dávka v obvyklém dávkovacím intervalu, protože eliminační funkce ledvin a jater neodpovídá u osob s nadváhou tělesným proporcím.
- Při opakovaném podávání dávky podle tělesné hmotnosti může dojít k předávkování.

Korekce dávky na velikost těla

- Dávkování aminoglykosidů (distribuuji se do ECT) se provádí pomocí **korigované hmotnosti**:

korigovaná hmotnost = $0,4 \cdot (\text{těl. hmotnost} - \text{ideální těl. hmotnost}) + 1 \cdot \text{ideální těl. hmotnost}$

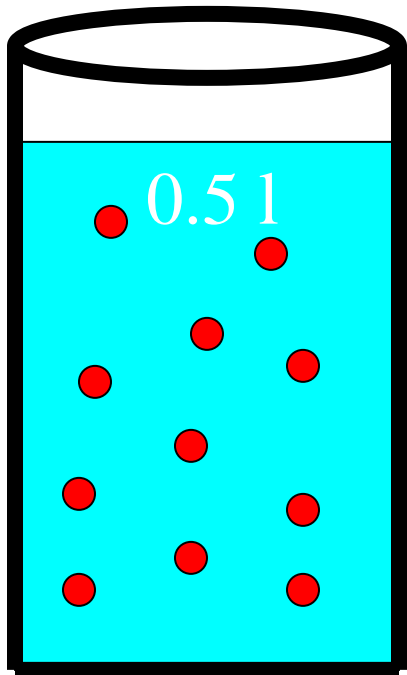
postup vychází z představy, že do tukové tkáně je ve srovnání s ostatní tkání rozsah distribuce 40%

Distribuční objem V_d

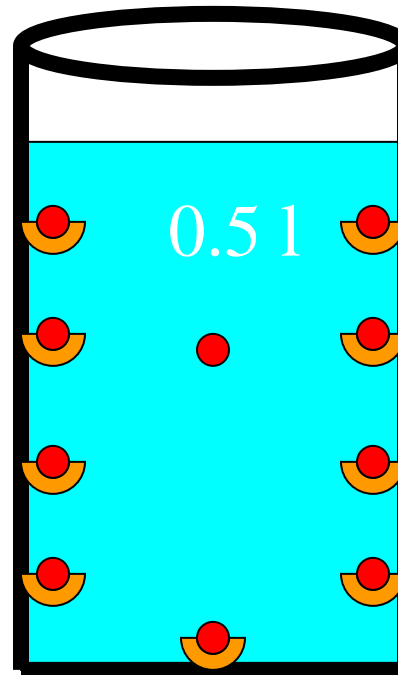
Přímé metody na měření tkáňových/orgánových koncentrací léčiva jsou výzkumného charakteru:

- gamascintigrafie,
- NMR, PET
- mikrodialýza
- stanovení léčiva ve vzorcích z biopsie tkání

Distribuční objem V_d

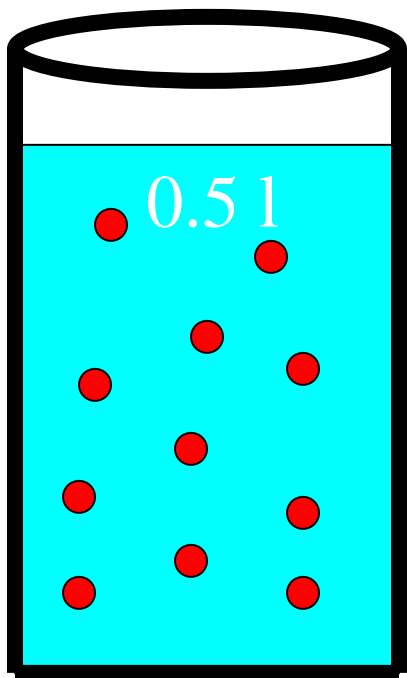


bez vazby
(homogenní
distribuce
látky):
dávka = 10 mg
 $c = 20 \text{ mg/l}$



**vazba na aktivní
uhlí**
(nerovnoměrná
distribuce látky):
dávka = 10 mg
 $c = 2 \text{ mg/l}$

Distribuční objem V_d



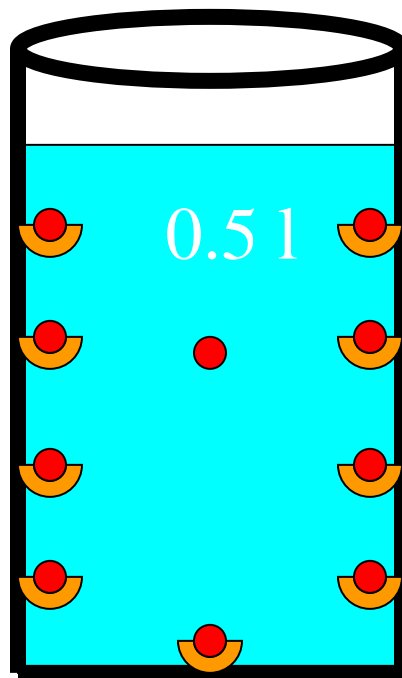
bez vazby
(homogenní
distribuce
látky):

10 mg

$c = 20 \text{ mg/l}$

$V = 10/20$

$V = 0.5 \text{ l}$



vazba na aktivní
uhlí
(nerovnoměrná
distribuce látky):

10 mg

$c = 2 \text{ mg/l}$

$V = 10/2$

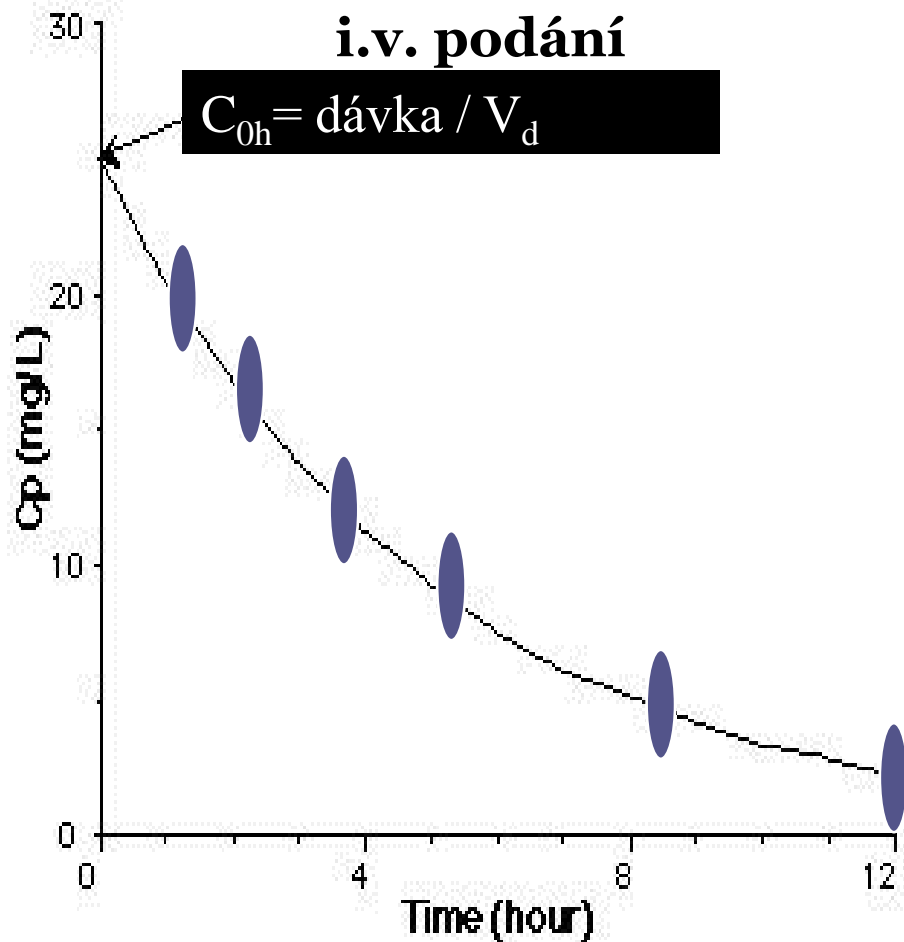
$V = 5 \text{ l}$

Distribuční objem V_d

Léčiva jsou distribuována ze systémové cirkulace nerovnoměrně do tkání, kde mohou být vázána a dosahovat mnohem vyšší koncentrace než v krvi.

Důležité je to u lipofilních léčiv (digoxin, amiodaron). Zdánlivý distribuční objem je pak velmi vysoký.

Jak zjistíme V_d z průběhu koncentrací léčiva v plazmě po i.v. podání ?



Velikost distribučního objemu odráží koncentrace léčiva v plazmě bezprostředně po podání.

Později je koncentrace již snížena eliminací léčiva.

$$V_d = \text{dávka} / C_0$$

Později od podání:

$$V_d = \frac{\text{dávka} - \text{eliminované množství}}{C_t}$$

Využití V_d :

- 1. výpočet nasycovací dávky léčiva D_N :

známe V_d a cílovou terapeutickou koncentrací C_T , kterou chceme rychle dosáhnout:

$$D_N = V_d \cdot C_T \quad (\text{i.v. podání})$$

dávka = objem x koncentrace

Pro jinou než intravenózní cestu podání je nutné vzít v úvahu biologickou dostupnost F (část dávky, která pronikne do systémové cirkulace):

$$D_N = V_d \cdot C_T / F \quad (\text{jiné než i.v. podání})$$

Dávka k rychlé úpravě koncentrace z nízké (C_1) na terapeutickou (C_2): $D = V_d \cdot (C_2 - C_1)$ event. (V_d/F)

Využití V_d :

Příklad: J.K. (hmotnost = 90 kg) máme podat tobramycin pro pneumonii vyvolanou Gram-negativními kmeny.

Terapeutická koncentrace je 4 mg/l a V_d tobramycinu = 0,2 l/kg.
Jakou podáme nasycovací dávku D_N ?

Využití V_d :

Příklad: J.K.(hmotnost = 90 kg) máme podat tobramycin pro pneumonii vyvolanou Gram-negativními kmeny.

Terapeutická koncentrace je 4 mg/l a V_d tobramycinu = 0,2 l/kg.
Jakou podáme nasycovací dávku D_N ?

$$D_N = V_D \cdot \text{hmotnost} \cdot \text{terapeutická koncentrace}$$

Využití V_d :

Příklad: J.K.(hmotnost = 90 kg) máme podat tobramycin pro pneumonii vyvolanou Gram-negativními kmeny.

Terapeutická koncentrace je 4 mg/l a V_d tobramycinu = 0,2 l/kg.
Jakou podáme nasycovací dávku D_N ?

$$D_N = V_D \cdot \text{hmotnost} \cdot \text{terapeutická koncentrace}$$

$$D_N = 0,2 \text{ l/kg} \cdot 90 \text{ kg} \cdot 4 \text{ mg/l}$$

$$D_N = 72 \text{ mg}$$

Využití V_d :

- **2/ distribučního objemu volného léčiva vztažený na 1 kg tělesné hmotnosti srovnáváme s objemy tělních tekutin při posuzování charakteru distribuce léčiva**
- **3/ posouzení efektivity hemoperfuze nebo dialýzy při odstraňování léčiva (látky) z organismu**
 - velký distribuční objem znamená současně malý podíl dávky (celkového množství léčiva v organismu) v krvi, takže techniky odstraňující léčivo z krve (hemoperfuze a hemodialýza) jsou méně účinné.

Rychlost eliminace léčiva z organismu

- Rychlost eliminace je celkové množství léčiva (hmotnostní jednotky - mg, látkové množství - mol) odstraněné z organismu za jednotku času.
- Rychlost eliminace určuje rychlost poklesu koncentrací léčiva po jednorázovém podání i v intervalu mezi dávkami.

Rychlost eliminace léčiva z organismu

- Při kontinuálním (i.v. infuze) a kontinuálním-intermitentním podávání (opakované podávání např. p.o.) dojde k vytvoření rovnováhy mezi:

rychlostí dávkování léčiva a rychlostí eliminace

Rychlost eliminace určuje velikost ustálené koncentrace.

Farmakokinetika

Lineární farmakokinetika

Nezávislá na dávce, průběh změn koncentrace léčiva v čase, lineární vztah mezi dávkou a množstvím vylučované látky.

Nelineární farmakokinetika

Závislá na dávce, koncentrace léčiva nejsou úměrné velikosti podané dávky. V počáteční fázi může být vztah lineární a po překročení kapacity daného systému se stává kinetika nelineární.

Lineární farmakokinetika (kinetika 1. řádu)

Eliminační děje pro většinu léčiv v rozsahu jejich terapeutických dávek probíhají podle kinetiky prvního řádu (= lineární farmakokinetika).

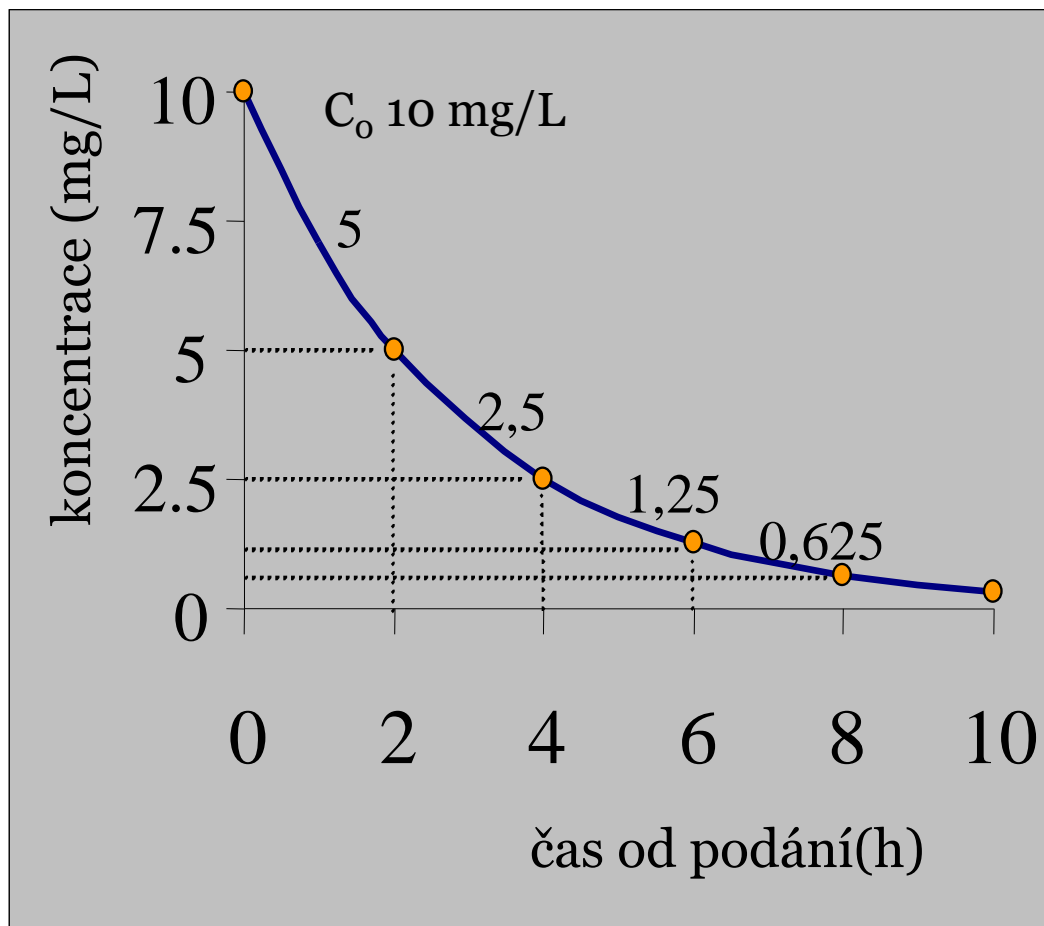
Eliminace ani jiné farmakokinetické procesy (např. absorpce) při zvyšování dávky nepodléhají saturaci. Stoupá-li koncentrace léčiva, roste úměrně rychlost jeho eliminace (a naopak).

Při zvyšování (snižování) dávky léčiva se přímo úměrně zvyšují (snižují) jeho koncentrace v organizmu.

Rychlost eliminace léčiva je přímo úměrná koncentraci a konstantou úměrnosti je **clearance CL**:

rychlost eliminace = $CL \cdot$ koncentrace v krvi

Projevy eliminace podle kinetiky 1. řádu



Rychlost poklesu koncentrace je v každém okamžiku úměrná koncentraci a s rostoucím časem po podání se snižuje (exponenciální pokles koncentrací):

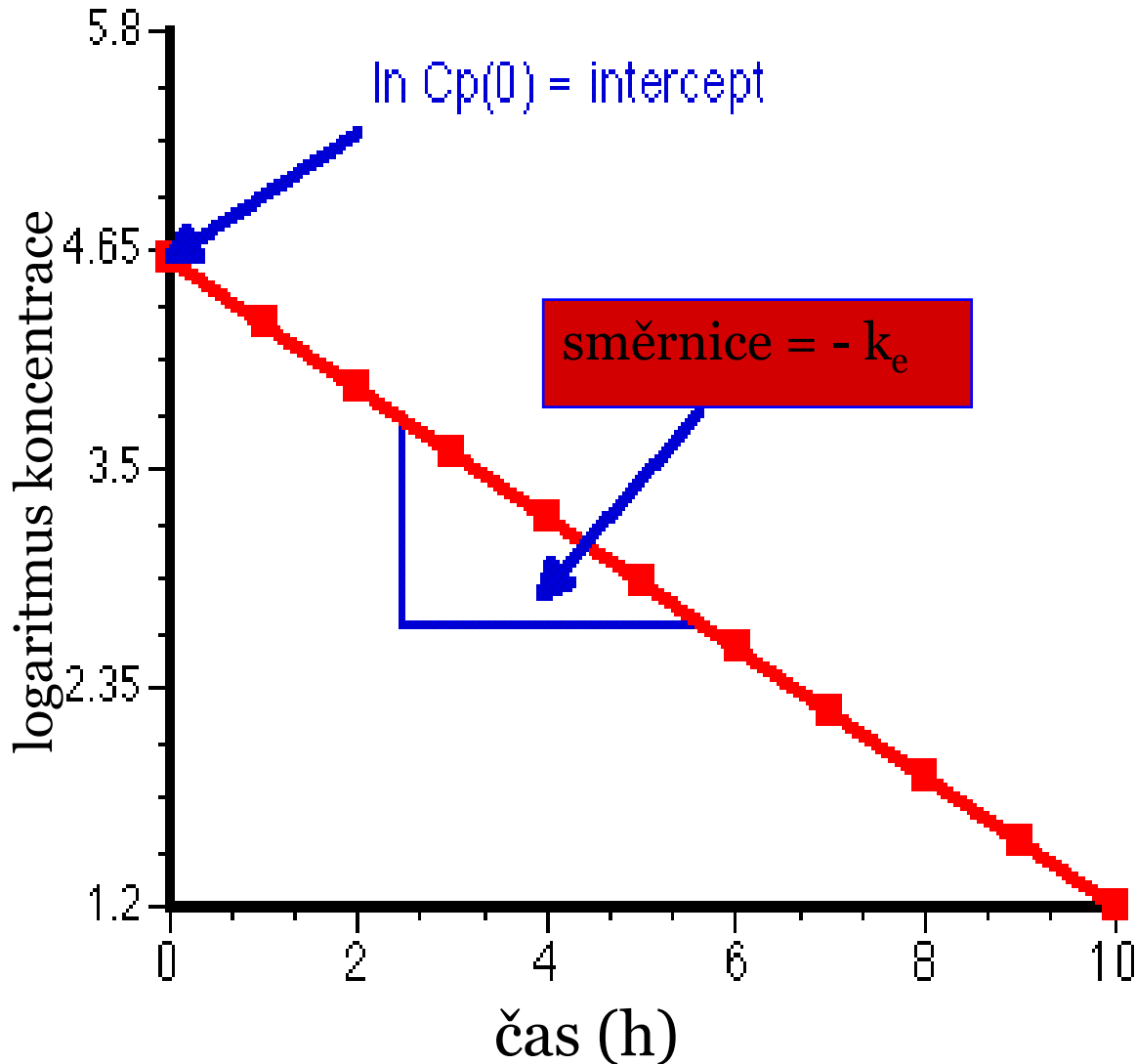
$$dC/dt = -k_e \cdot C$$

$$C(t) = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

k_e ... rychlostní konstanta eliminace

Exponenciální pokles koncentrací.

Jak zjistíme hodnotu k_e (a $t_{1/2}$) ze závislosti koncentrace léčiva na čase po podání?



$$t_{1/2} = 0,7 / k_e$$

logaritmický graf závislosti koncentrace na čase je přímka se směrnicí rovnou $-k_e$

Nelineární farmakokinetika

(saturabilní, závislá na koncentraci nebo dávce)

Rychlost eliminace se s rostoucí koncentrací zvyšuje méně než přímo úměrně, až dosáhne maximální možné V_{\max} hodnoty a dále se nezvyšuje.

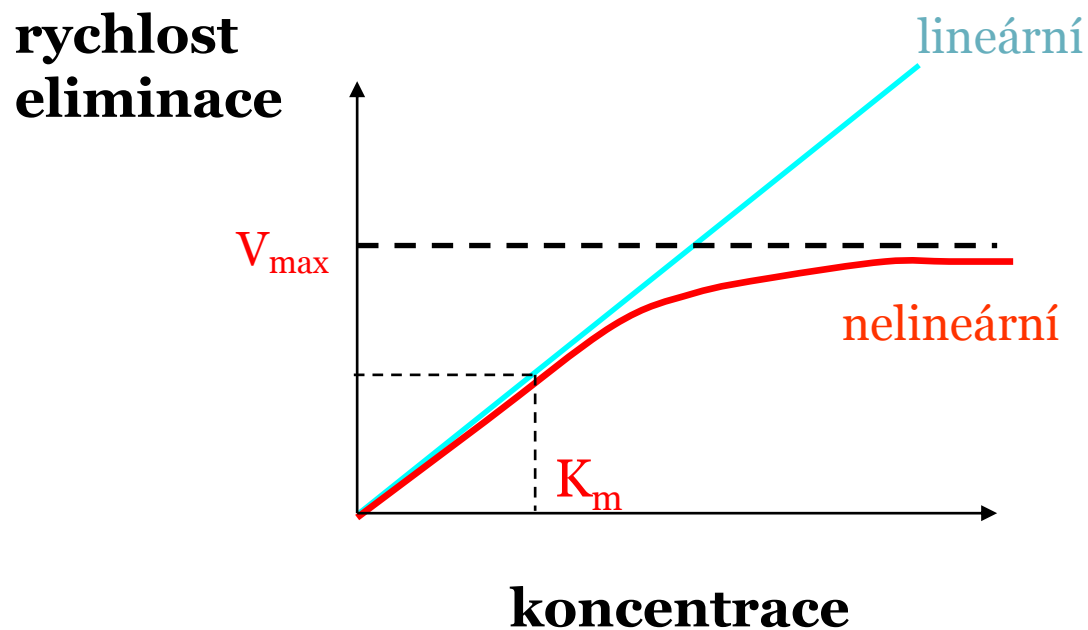
rychlost eliminace = $\frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$ /Michaelis- Menten/

$$CL = V_{\max} / (K_m + C)$$

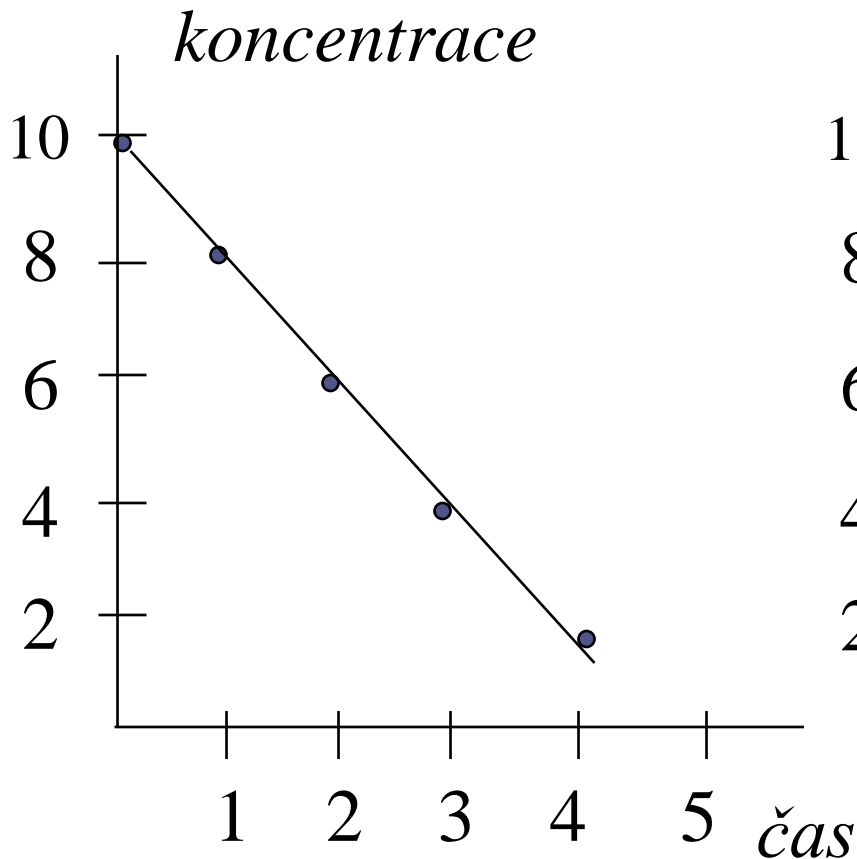
CL s rostoucí koncentrací klesá (etanol, fenytoin, teofylin)

Nelineární farmakokinetika

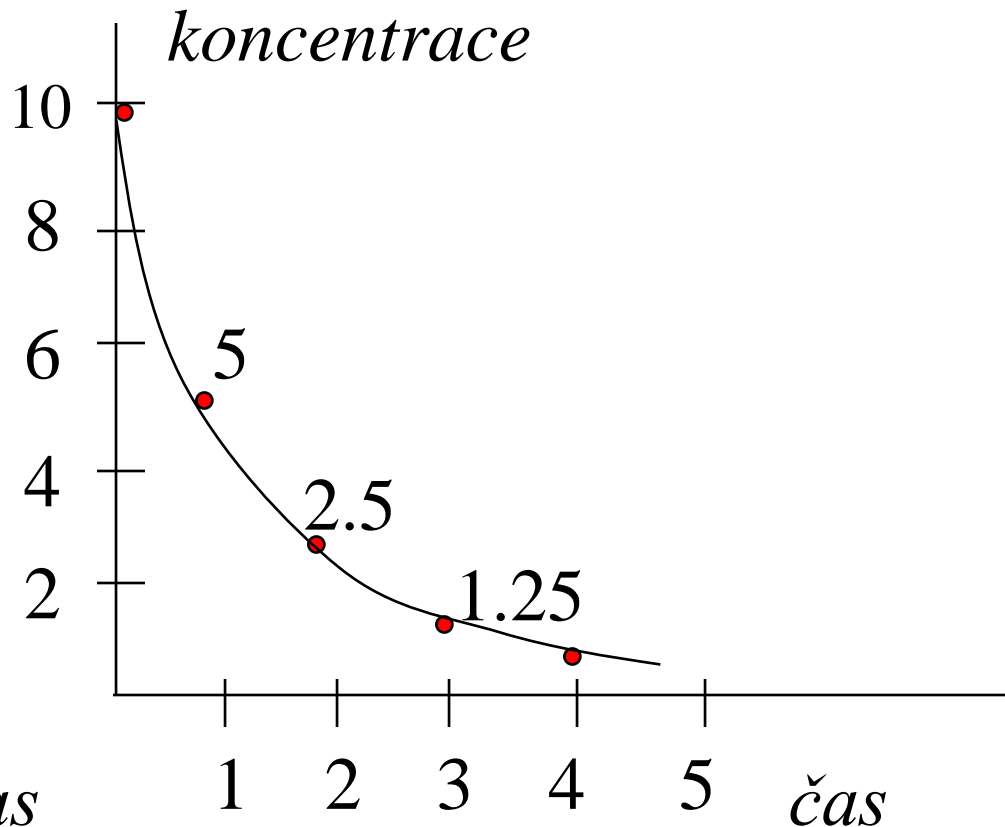
(saturabilní, závislá na koncentraci nebo dávce)



Projevy kinetiky eliminace nultého (nelineární farmakokinetika, graf vlevo) a prvního řádu (lineární farmakokinetika, graf vpravo)



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



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

Celková clearance (CL)

Definice:

Celková clearance léčiva je podíl rychlosti eliminace léčiva z organismu (všemi eliminačními cestami) a jeho koncentrace v plazmě (krvi).

$$CL = \frac{\text{rychlost eliminace}}{C} \quad \frac{[\text{mol/h}]}{[\text{mol/l}]}$$

Jednotka: objem / čas [l/h], někdy se CL vztahuje k tělesné hmotnosti nebo povrchu těla [l/h/kg, l/h/m²]

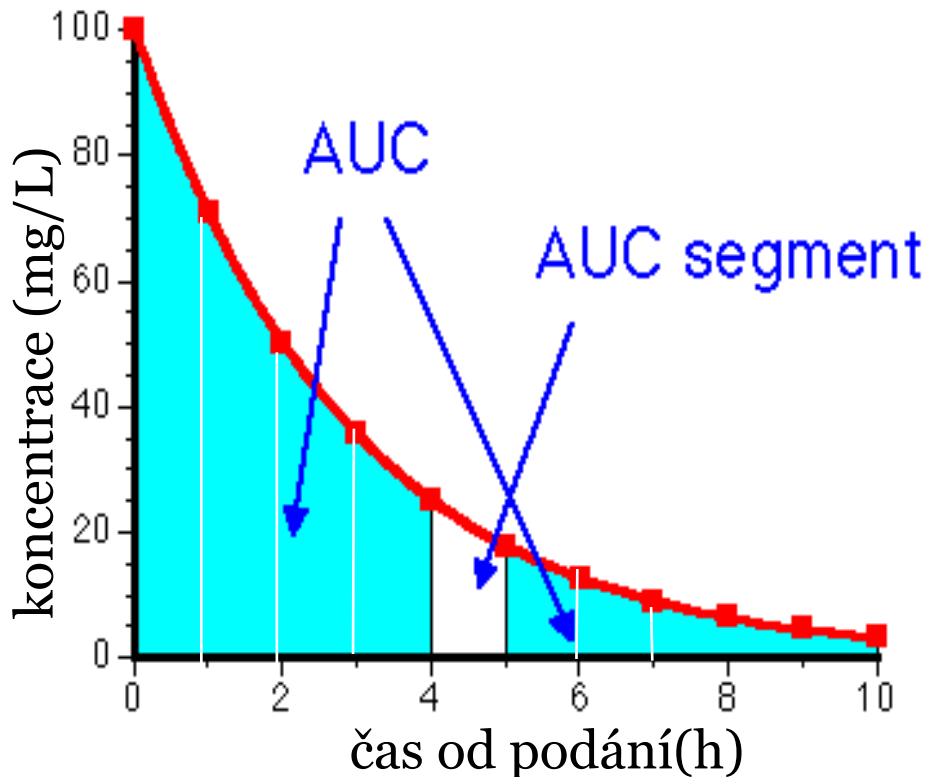
Celková clearance

- Množství plazmy nebo krve, které se úplně očistí od dané látky za jednotku času všemi eliminačními cestami.
- Závisí na distribuci, metabolismu a exkreci
- Aditivní charakter
- Význam:
 - Dávkování léčiv při opakovaném podávání

Celková clearance (CL)

- Mezi krví a tkáněmi je distribuční rovnováha, klesne-li koncentrace v krvi, přesune se léčivo z tkání do krve
- Tak je postupně léčivo odstraňováno z celého organismu (z celého distribučního objemu)
- rychlost eliminace z organismu = Clearance . C
(množství/čas) = (objem/čas) . C
- Clearance nám říká, z jakého objemu (z jaké části distribučního objemu) je léčivo odstraněno za jednotku času

Jak zjistíme hodnotu celkové clearance z průběhu koncentrace léčiva po jednorázovém podání?



$$CL = \text{dávka} / \text{AUC}$$

(Area under the curve,
plocha pod křivkou
koncentrace - čas)

AUC se získá jako součet
lichoběžníků
(lichoběžníkové
pravidlo).

Celková clearance

Clearance

$$CL = F \times \text{dávka} / AUC$$

$F=1,0$ pokud je
léčivo podáno i.v.

Základní vztah mezi farmakokinetickými parametry CL, V_d a $t_{1/2}$:

$$\text{Clearance} = V_d \cdot k_e = V_d \cdot 0,7 / t_{1/2}$$

Odvození vztahu:

$$dC/dt = -k_e \cdot C,$$

- součin ($k_e \cdot C$) je množství léčiva eliminované za 1 h z 1 litru krve
- součin ($V_d \cdot k_e \cdot C$) je množství léčiva eliminované za 1 h z organismu, tj. (mezi krví a tkáněmi je rychlá distribuční rovnováha) = clearance

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

Čím je větší distribuční objem a menší clearance, tím pomaleji klesají koncentrace léčiva v krvi (je delší poločas eliminace).

Farmakokinetika léčiva při jeho kontinuálním (i.v. infuze) nebo opakovaném (p.o., i.v., s.c., i.m.) podáváníí

- Při kontinuálním nebo kontinuálním intermitentním podáváníí léčiva se za 5 biologických poločasů od zahájení podáváníí navodí rovnovážný stav (angl. steady state) mezi rychlostí přísunu léčiva do krve a rychlostí eliminace.
- Rychlost eliminace je v ustáleném stavu stejná jako rychlost přísunu léčiva do organismu (= rychlost podáváníí).
- Velikost ustálené koncentrace léčiva závisí na rychlosti podáváníí a hodnotě clearance.

Využití clearance:

1/ celková clearance umožňuje vypočítat **velikost ustálené koncentrace léčiva (C_{ss}) při kontinuálním nebo opakovaném podávání léčiva určitou rychlostí:**

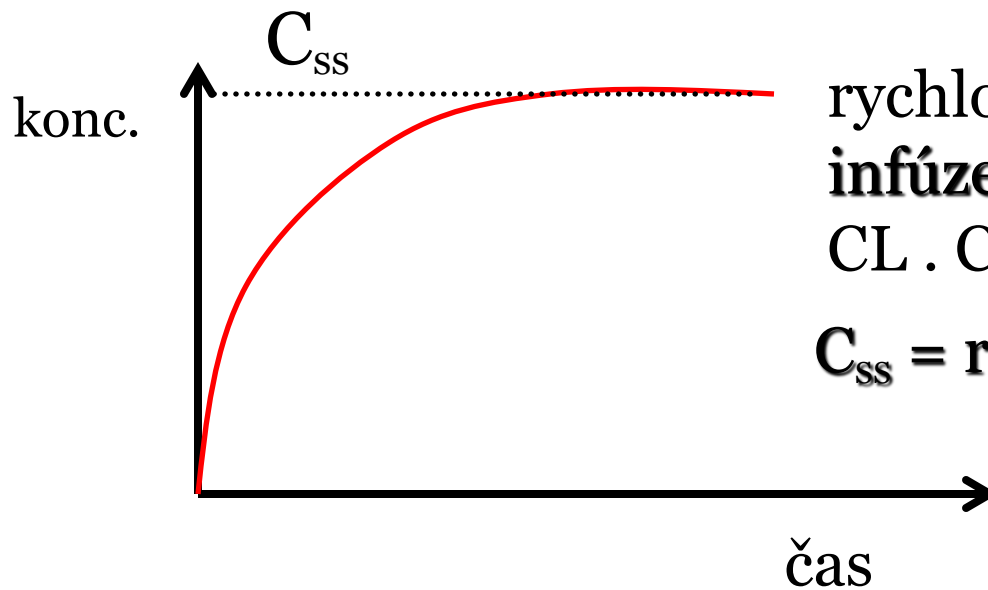
$$\text{rychlost dávkování} = \text{rychlost eliminace} = CL \cdot C_{ss}$$

$$\text{i.v. infuze: } C_{ss} = \text{rychlost infúze} / CL$$

$$\text{per os: } C_{avss} = (F \cdot D / \tau) / CL$$

τ ..dávkovací interval, D ..dávka,
 F ..absolutní biologická dostupnost

Závislost koncentrace léčiva na čase od zahájení kontinuální infúze



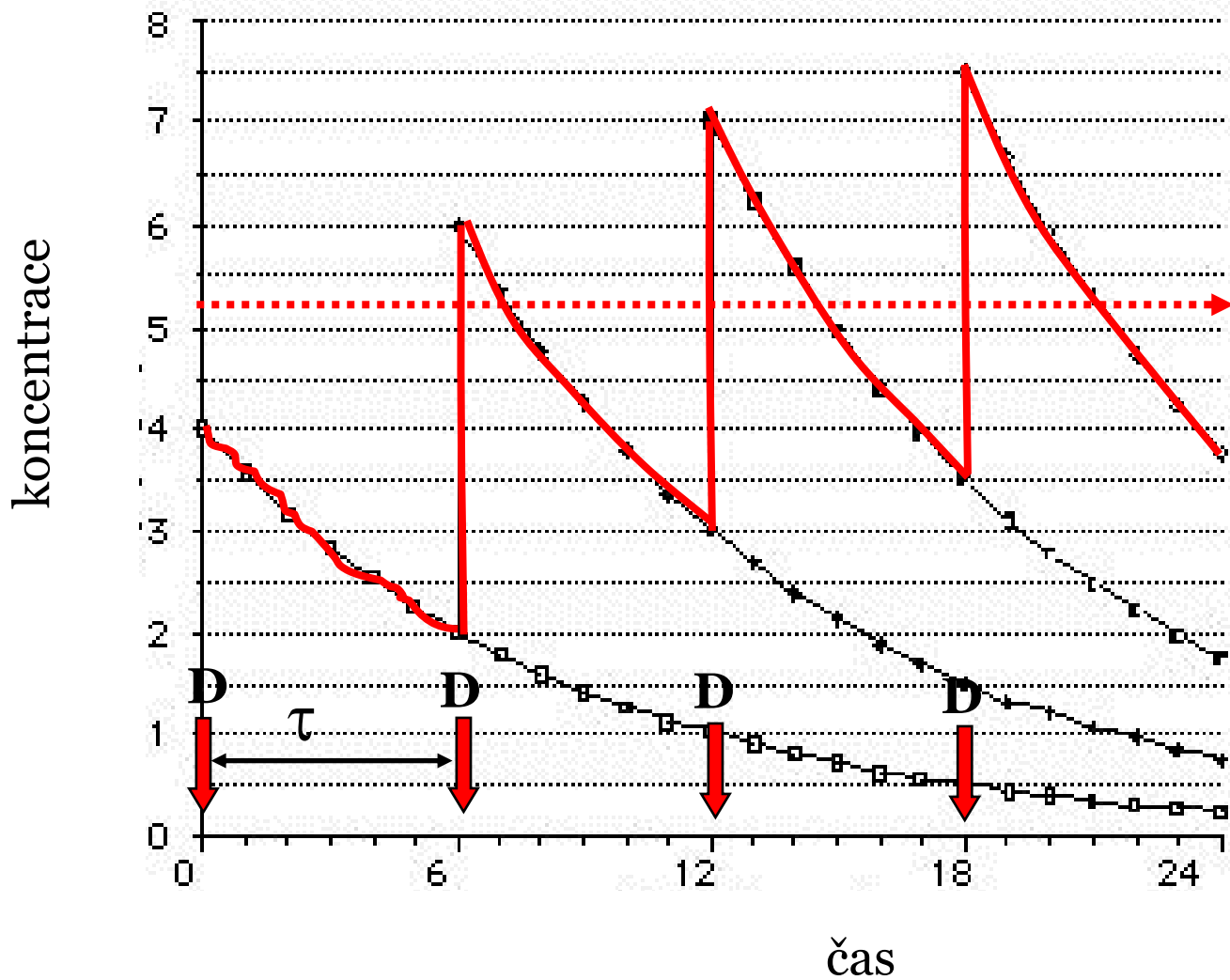
rychlost dávkování = **rychlost infúze** = = rychlost eliminace = $CL \cdot C_{ss}$

$$C_{ss} = \text{rychlost infúze} / CL$$

rychlost infúze:

$[\text{mg/h}] = \text{objemová rychlost infúze} [\text{ml/h}] \times \text{koncentrace léčiva v infúzním roztoku} [\text{mg/ml}]$

Opakované podávání léčiva intravenózně - princip superpozice dávek.



$$\bar{C}_{ss} = (D / \tau) / CL$$

Rychlost dávkování
je dávka dělená
dávkovacím
intervalem.

Využití clearance:

2/ celková clearance a cílová terapeutická koncentrace léčiva v ustáleném stavu umožňují výpočet potřebné rychlosti dávkování (**udržovací dávky**):

$$\text{rychlost dávkování} = C_{SS, \text{cílová}} \cdot CL$$

rychlost dávkování: rychlost i.v. infuze

p.o.: $F \cdot D / \text{dávkovací interval } \tau$

Výpočet korekce udržovací dávky

- $$\frac{\text{udržovací dávka (1)}}{C_{ss} (1)} = \frac{\text{udržovací dávka (2)}}{C_{ss} (2)}$$

Důsledek lineární farmakokinetiky !!!

Při nelineární farmakokinetice vztah neplatí.

Využití clearance:

3/ hodnota celkové clearance a jejích dvou nejdůležitějších komponent (**jaterní a renální clearance**) umožňuje porovnat úlohu dvou nejdůležitějších orgánů a možný vliv poškození jater a ledvin na rychlost eliminace a tím i na dávkování léčiva.

Celková clearance (CL)

Celková clearance má aditivní charakter.
Je součtem jednotlivých clearancí zajišťovaných
různými eliminačními cestami:

$$CL = \begin{array}{l} CL_{\text{RENÁLNÍ}} \\ \text{renální} \end{array} + \begin{array}{l} CL_{\text{JATERNÍ}} \\ \text{nerenální} \end{array} + CL_{\text{PLICNÍ}} + \dots \text{jiné}$$

Clearance

Orgánová clearance:

Rychlost eliminace léčiva určitým orgánem lze definovat pomocí hodnot krevního průtoku tímto orgánem a koncentrací léčiva v krvi.

Clearance

Renální clearance

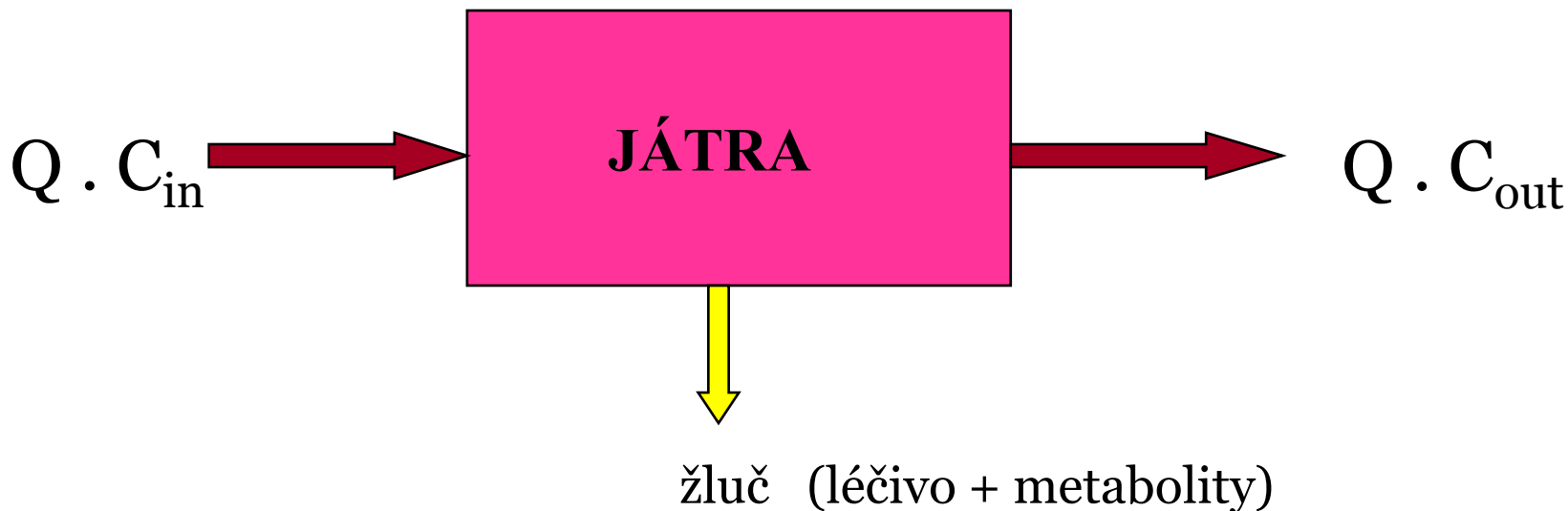
Clearance nezměněné formy močí za jednotku času (závisí na pH moči, vazbě na proteiny a prokrvení ledvin)

Hepatální clearance

Eliminace buď cestou biotransformace nebo cestou exkrece nezměněné látky do žlučí, případně kombinací obou, za jednotku času

Jaterní clearance CL_h

Q... průtok krve v. portae : 1.5 l/min



Rychlost eliminace (jaterní extrakce) = $Q \cdot (C_{in} - C_{out})$

$$CL_h = \text{rychlost eliminace} / C_{in} = Q \cdot (C_{in} - C_{out}) / C_{in}$$

$$CL_h = Q \cdot E \quad E \dots \text{jaterní extrakční poměr}$$

Jaterní extrakční poměr (E)

$$E = (C_{in} - C_{out}) / C_{in}$$

A/ léčiva s vysokou jaterní extrakcí:

$$C_{out} \rightarrow 0, E \rightarrow 1 (> 0.7)$$

po perorálním podání jsou extrahována játry, nejsou dostupná v systémovém oběhu. Označujeme to jako vysoký efekt prvního průchodu játry (first-pass effect). Po proniknutí do systémového oběhu je eliminace játry limitována průtokem krve játry (maximální clearance = Q . $1 = Q$).

B/ léčiva s nízkou jaterní extrakcí:

$$C_{out} \rightarrow C_{in}, E \rightarrow 0 (< 0.3)$$

malý efekt prvního průchodu, dobrá biologická dostupnost po perorálním podání. Rychlost eliminace (poločas eliminace) je citlivá na inhibici a indukci metabolismu.

Jaterní extrakční poměr některých léčiv

nízký (<0.3)

diazepam

teofylin

tolbutamid

warfarin

vysoký (>0.7)

lidokain

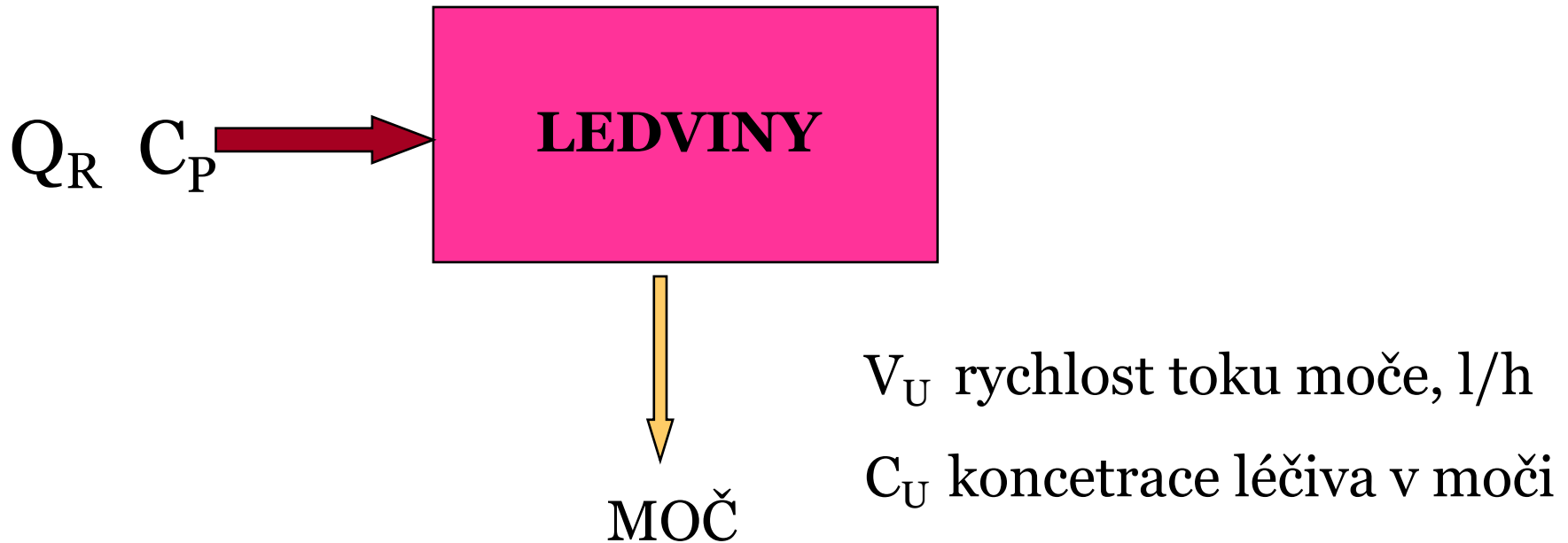
propranolol

verapamil

střední: chinidin

Renální clearance CL_R

Q_R GFR 80 - 120 ml/min



rychlost eliminace (exkrece) = $V_U \cdot C_U$

$$CL_R = \text{rychlost eliminace} / C_P = V_U \cdot C_U / C_P$$

Interindividuální variabilita celkové clearance

- Celková clearance je ovlivněna:
 - věkem
 - farmakogenetickými faktory
 - onemocněním jater a ledvin
 - sníženým zásobením těchto orgánů krví (kardiovaskulární choroby)
 - lékovými interakcemi na úrovni metabolismu i exkrece

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

Definice: Biologický poločas eliminace je čas potřebný k tomu, aby aktuální koncentrace léčiva v krvi poklesla na polovinu.

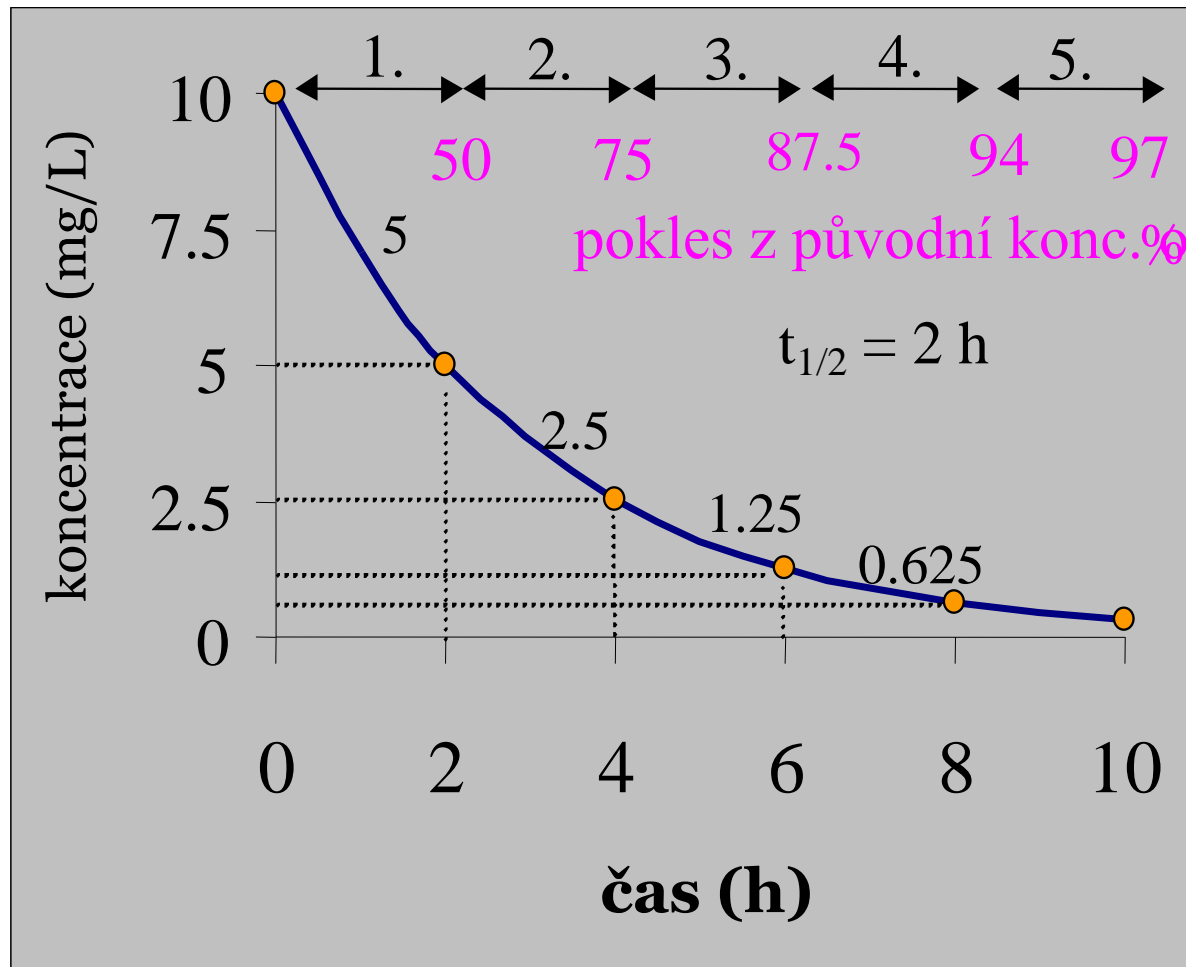
Je to sekundární parametr. Jeho hodnota závisí na hodnotách obou primárních parametrů V_d a CL.

$$\text{Clearance} = V_d \cdot k_e \longrightarrow t_{1/2} = 0,7 \cdot V_d / CL$$

Jednotka: čas (min, h, den)

Využití $t_{1/2}$:

- 1/ $t_{1/2}$ odhad času potřebného k eliminaci léčiva nebo k poklesu z počáteční koncentrace na jinou koncentraci



Využití $t_{1/2}$:

- 1/ Je-li koncentrace léčiva příliš vysoká, je nejlepší přerušit dávkování (vynechat několik dávek). Jak dlouhé má být přerušení?

Využití $t_{1/2}$:

1/ Je-li koncentrace léčiva příliš vysoká, je nejlepší přerušit dávkování (vynechat několik dávek). Jak dlouhé má být přerušení?

Čas potřebný k poklesu koncentrace léčiva z hodnoty C_1 (toxické) na hodnotu C_2 (terapeutickou):

$$t = t_{1/2} \cdot \ln (C_1/C_2) / 0,7$$

Využití $t_{1/2}$:

2/ $t_{1/2}$ lze využít k odhadu času od zahájení opakovaného nebo kontinuálního podávání léčiva do dosažení ustálené koncentrace. Ten není závislý na cestě podání ani rychlosti podávání.

čas v násobcích $t_{1/2}$

**aktuální koncentrace
(% ustálené koncentrace)**

1

50

2

75

3

87.5

4

94

5

97

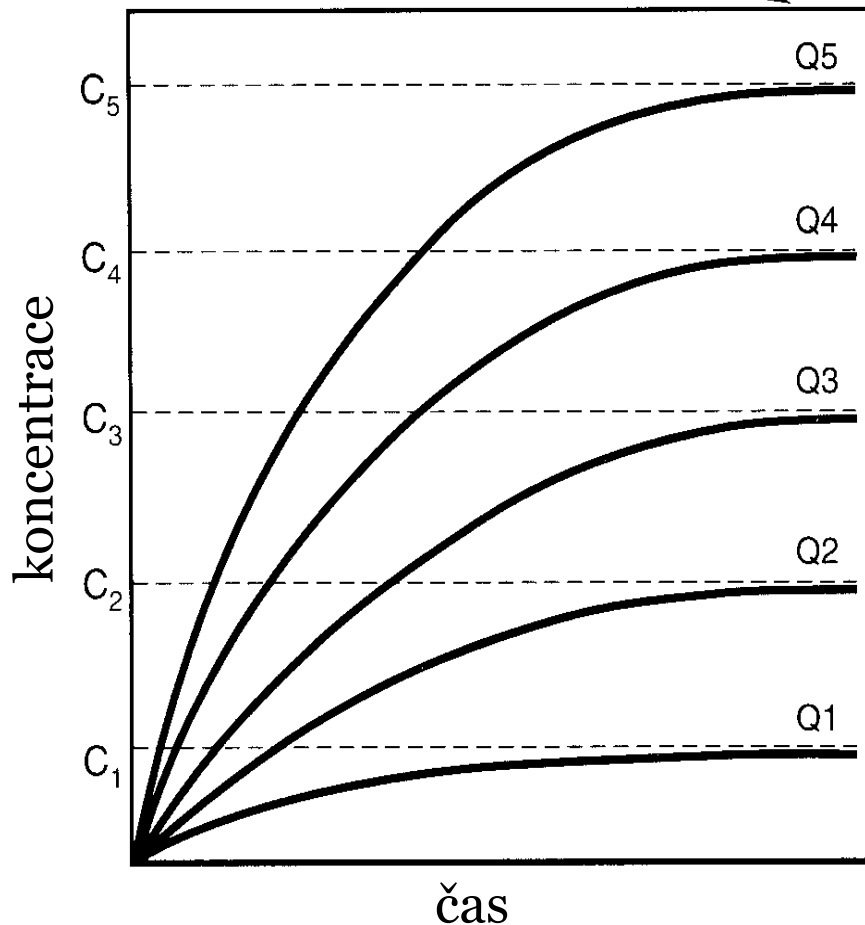
V průběhu opakovaného (perorálně) nebo kontinuálního (i.v. infuze) podávání léčiva:

Ustálená koncentrace závisí na rychlosti dávkování ($= D/\tau$) a na clearance.

Čas potřebný k dosažení ustálené koncentrace závisí na biologickém poločasu eliminace (poměru V_d a clearance) a nezávisí na rychlosti dávkování.

Inflúze 5 rychlostmi: 5 ustálených koncentrací dosažených za stejný čas ($5 \times t_{1/2}$)

Na dosažení ustálené
koncentrace je třeba stejný čas



Využití $t_{1/2}$:

3/ poměr hodnot $t_{1/2}$ a intervalu mezi dávkami τ určuje stupeň kumulace léčiva v krvi (poměr mezi koncentracemi v ustáleném stavu a po první dávce). Čím je delší $t_{1/2}$ a kratší τ , tím dochází k větší kumulaci.

- $\tau \approx t_{1/2}$ střední kumulace asi 2-krát
- $\tau < t_{1/2}$ velká kumulace > 2 -krát
- $\tau > t_{1/2}$ mírná kumulace < 2 -krát

Využití $t_{1/2}$:

4/ poměr hodnot $t_{1/2}$ a intervalu mezi dávkami τ určuje velikost kolísání koncentrace léčiva mezi dvěma po sobě následujícími dávkami. Čím je delší $t_{1/2}$ a kratší τ , tím dochází k menšímu kolísání.

$$\tau \approx t_{1/2}$$

$$C_{ss,min} \approx 50\% C_{ss,max}$$

střední fluktuace

$$\tau < t_{1/2}$$

$$C_{ss,min} > 50\% C_{ss,max}$$

malá fluktuace

$$\tau > t_{1/2}$$

$$C_{ss,min} < 50\% C_{ss,max}$$

velká fluktuace

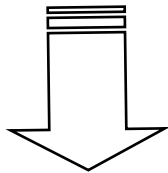
Farmakokinetické modelování

Kompartimentové modely organismu:

- Kompartimenty mají příslušné distribuční objemy (V_d) a rychlost transportu mezi kompartimenty charakterizují rychlostní konstanty (k).
- Tyto velmi zjednodušené modely organismu umožňují pro řadu léčiv dostatečně přesnou predikci (předpověď) koncentrací v závislosti na dávkování, cestě podání a vlastnostech organismu.

Jednokompartimentový model pro pro intravenózně podané léčivo

dávka D



X, V_d

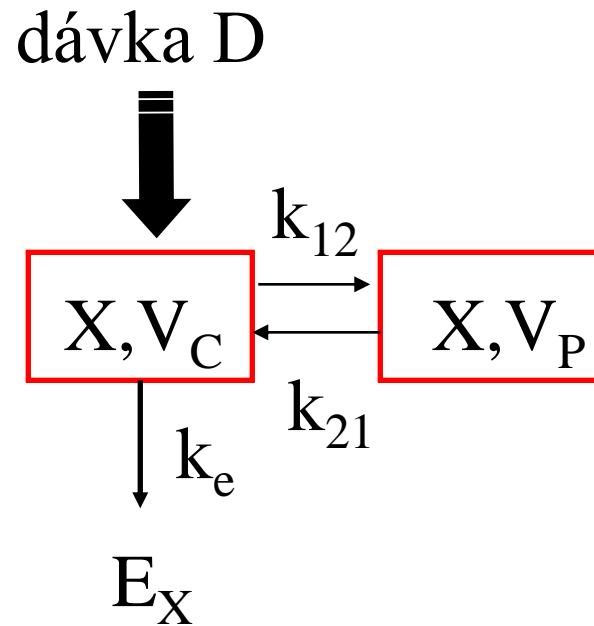
k_e

E_x

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$C_0 = D / V_d$$

Dvoukompartmentový model pro intravenózně podané léčivo

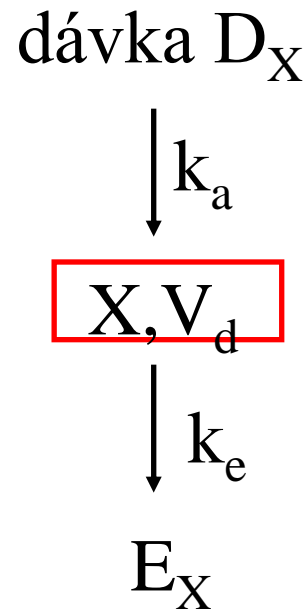


$$C = a \cdot e^{-\alpha \cdot t} + b \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

α ...rychlá distribuční fáze

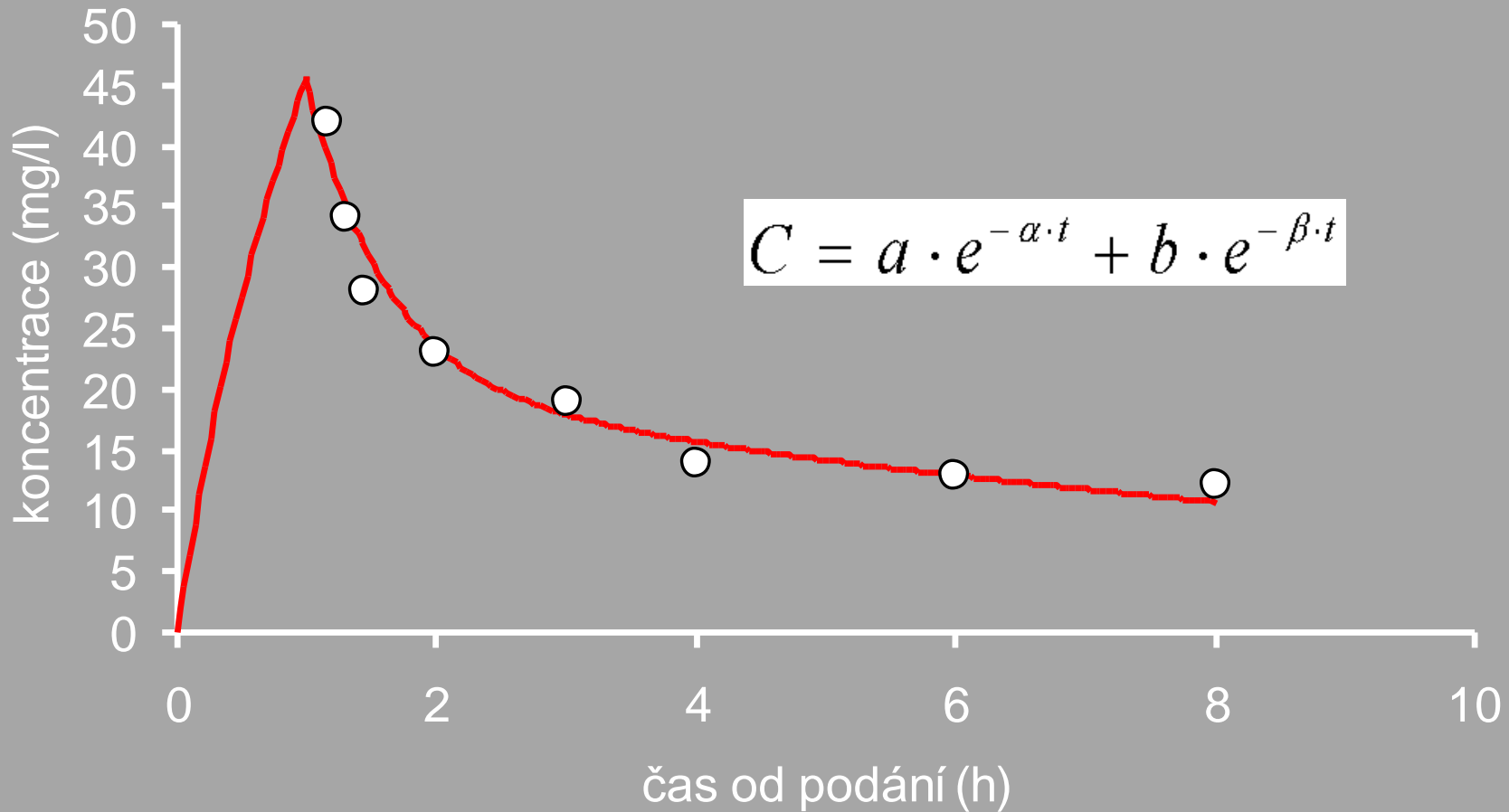
β ...pomalejší eliminační fáze

Jednokompartmentový model s absorbcí prvního řádu: perorální podání léčiva



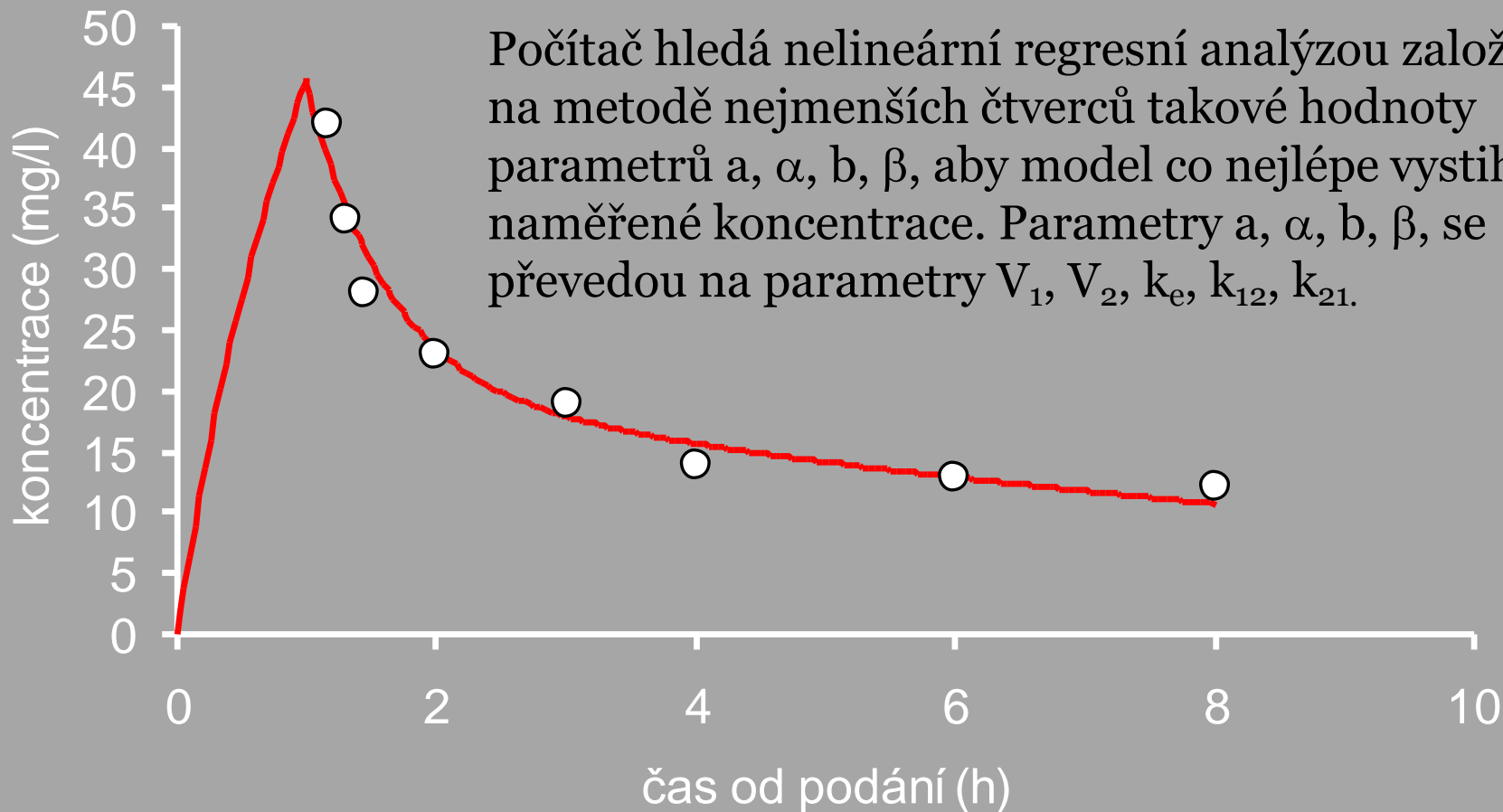
Výpočet kinetických parametrů dvoukompartmentového modelu

2-kompartmentový model pro vankomycin

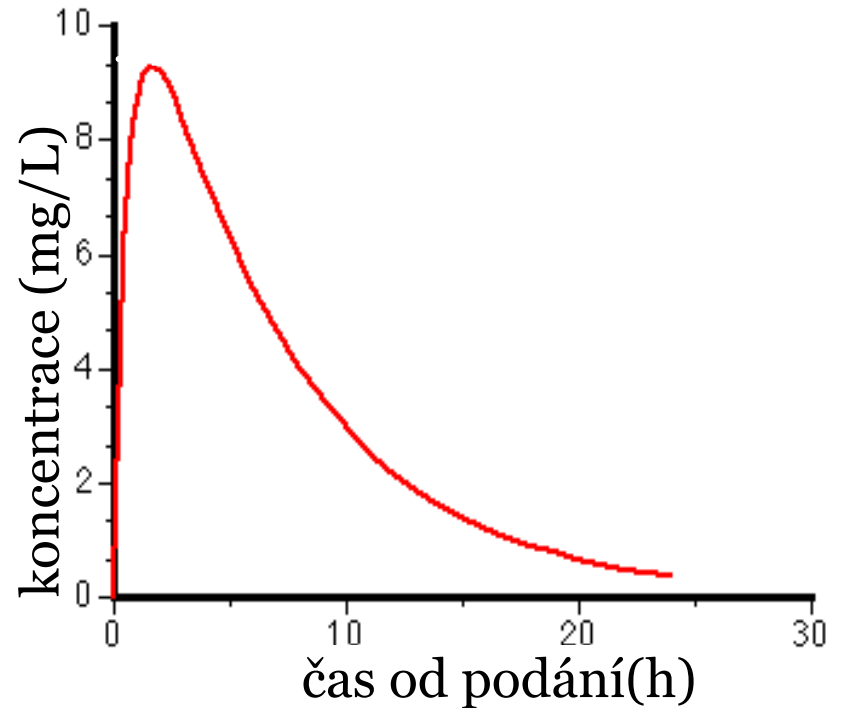
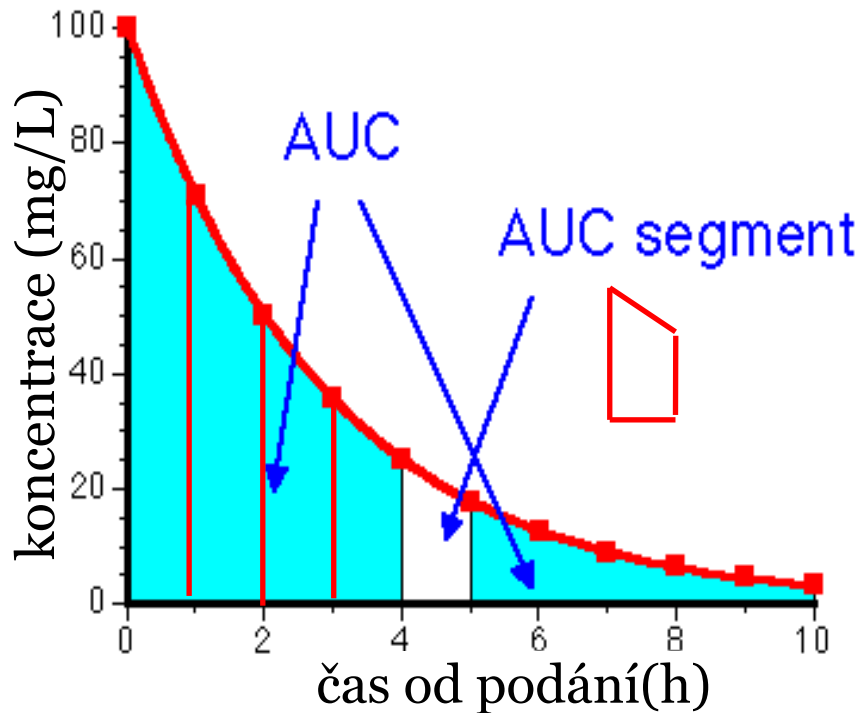


Výpočet kinetických parametrů dvoukompartimentového modelu

2-kompartimentový model pro vankomycin



Nekompartmentová farmakokinetická analýza

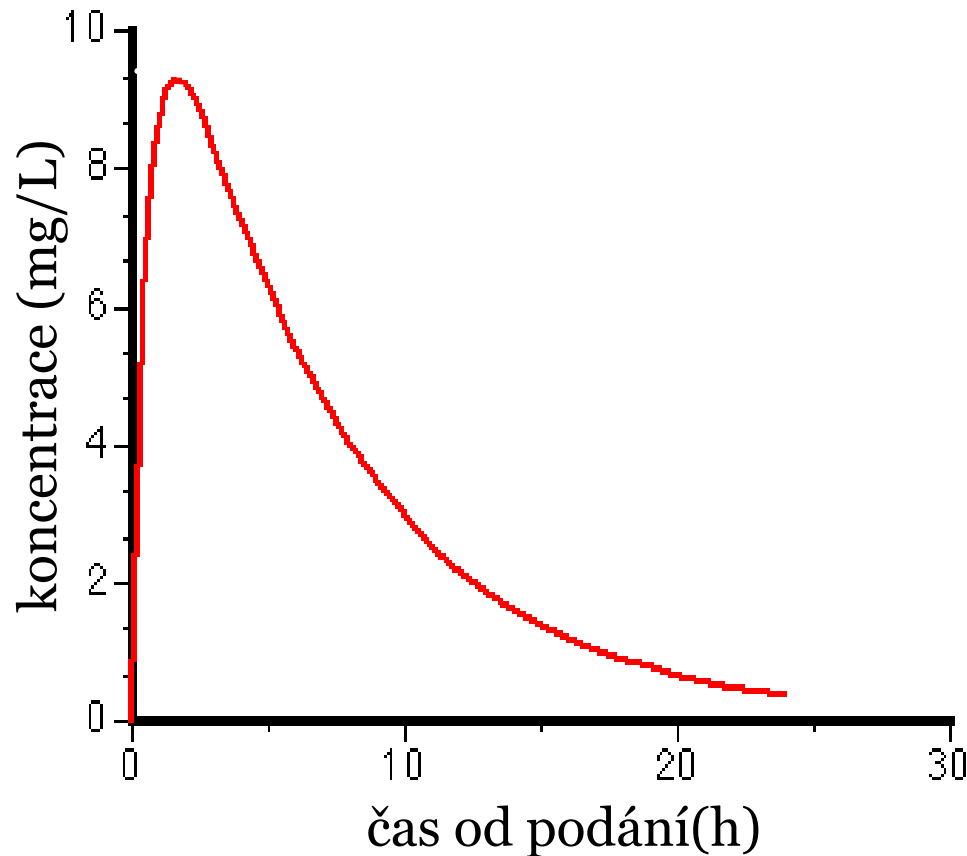


Matematicky analyzuje závislost koncentrace na čase bez předpokladu určitého modelu organismu.

Farmakokinetika po extravaskulárním podání a biologická dostupnost

- Léčiva nejčastěji podáváme perorálně.
- Při tomto způsobu podání nemusí být absorpce kompletní a určitá část absorbované podané dávky podléhá presystémové eliminaci a nedostane do systémového oběhu.
- Také rychlost uvolňování léčiva z lékové formy a rychlost absorpce může výrazně ovlivnit profil plazmatických koncentrací léčiva.
- Absorpce léčiva probíhá většinou podle kinetiky 1. řádu a charakterizuje ji rychlostní konstanta absorpce.

Farmakokinetika po extravaskulárním podání a biologická dostupnost

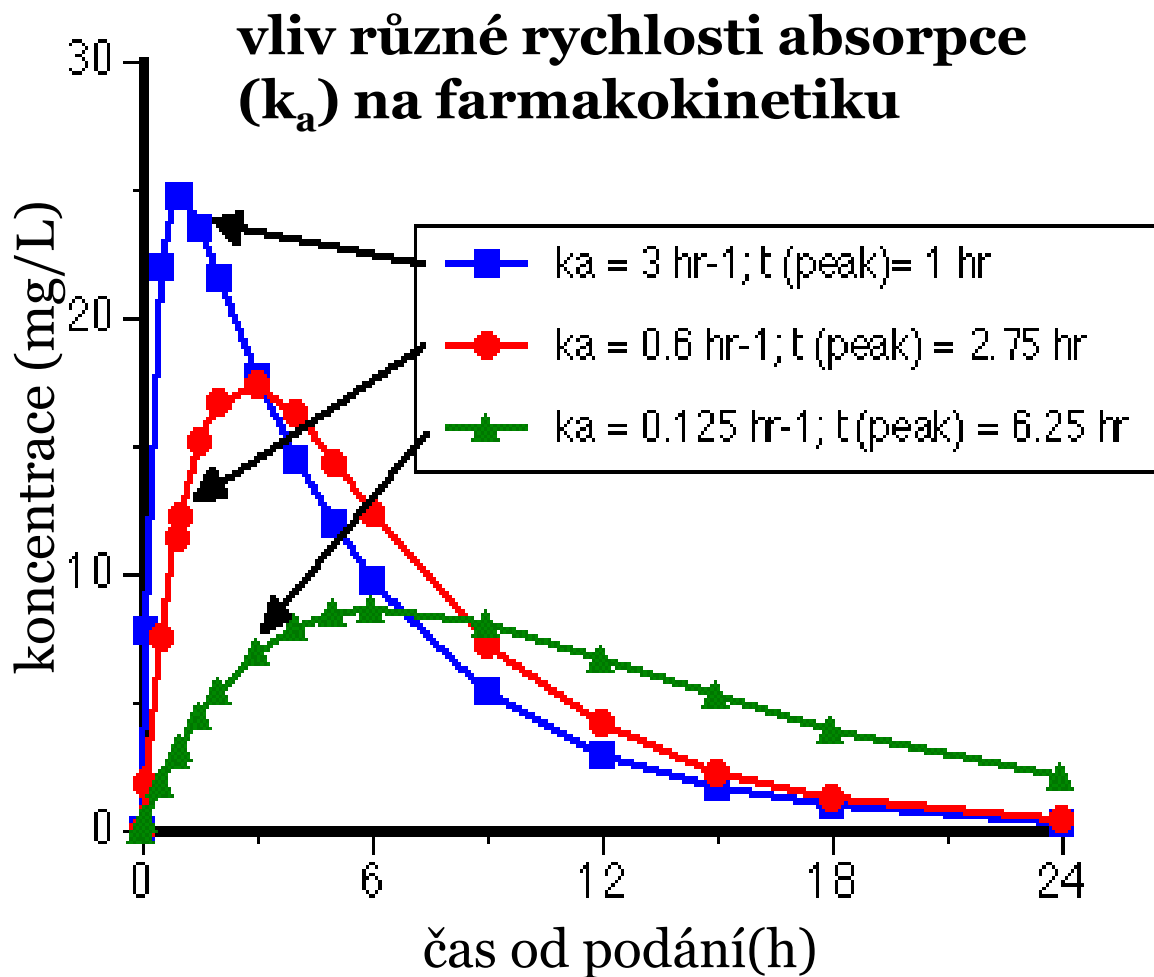


AUC , C_{max} , T_{max}

F , k_a
parametry ovlivněné
léčivem, dávkou
a lékovou formou

k_e a V_d - parametry
ovlivněné léčivem
a organizmem

Rychlostní konstanta absorpce (k_a)



Biologická dostupnost

Biologická dostupnost (F) je množství léčiva z dávky obsažené v podaném léčivém přípravku, které se dostává ve farmakologicky aktivní (ve většině případů metabolicky nezměněné) formě do systémového krevního oběhu.

Vyjadřuje se jako část z dávky a může tedy nabývat hodnot od 0 do 1 (nebo od 0 do 100%, je-li vyjádřena v procentech).

Biologickou dostupnost ovlivňují cesta podání, vlastnosti léku a lékové formy, first-pass metabolismus (ve střevě a játrech), exprese transportérů ve střevní stěně a v játrech, lékové interakce a onemocnění GIT (malabsorpce, průjmy, zvracení aj.) jako nejdůležitější faktory.

Biologická dostupnost

Absolutní biologická dostupnost je absolutní část z podané dávky, která se z lékové formy (po jiném než intraveózním podání) dostává do systémového krevního oběhu.

Zjišťuje se porovnáním AUC při podání léčiva jednak v testované lékové formě a jednak intravenózně.

Absolutní biologická dostupnost po intravenózním podání se pokládá za rovnu 1 (100%), protože se léčivo aplikuje přímo do systémového oběhu a jeho biologická dostupnost je úplná.

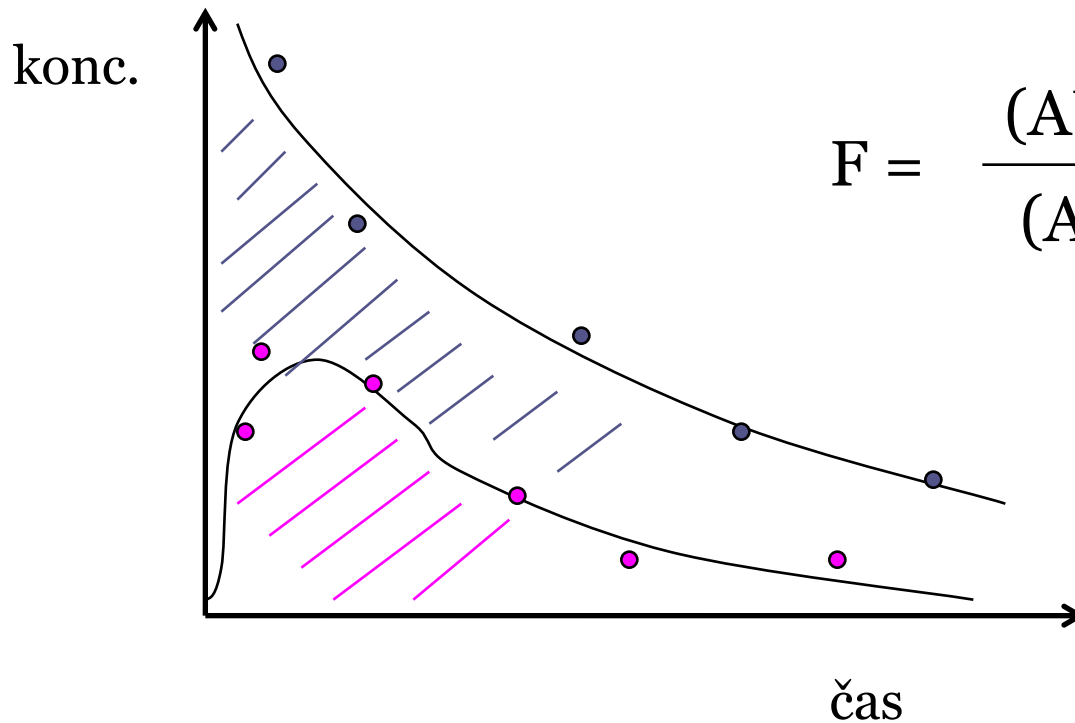
Úbytek aktivní formy léčiva před dosažením systémového oběhu je cenná informace i z ekonomického hlediska.

Absolutní biologická dostupnost

Se zjišťuje srovnání AUC po perorálním (s.c., i.m. aj.) a i.v. podání:

$$F = AUC_{po} / AUC_{iv}$$

$$F = \frac{(AUC/dávka)_{po}}{(AUC/dávka)_{iv}}$$



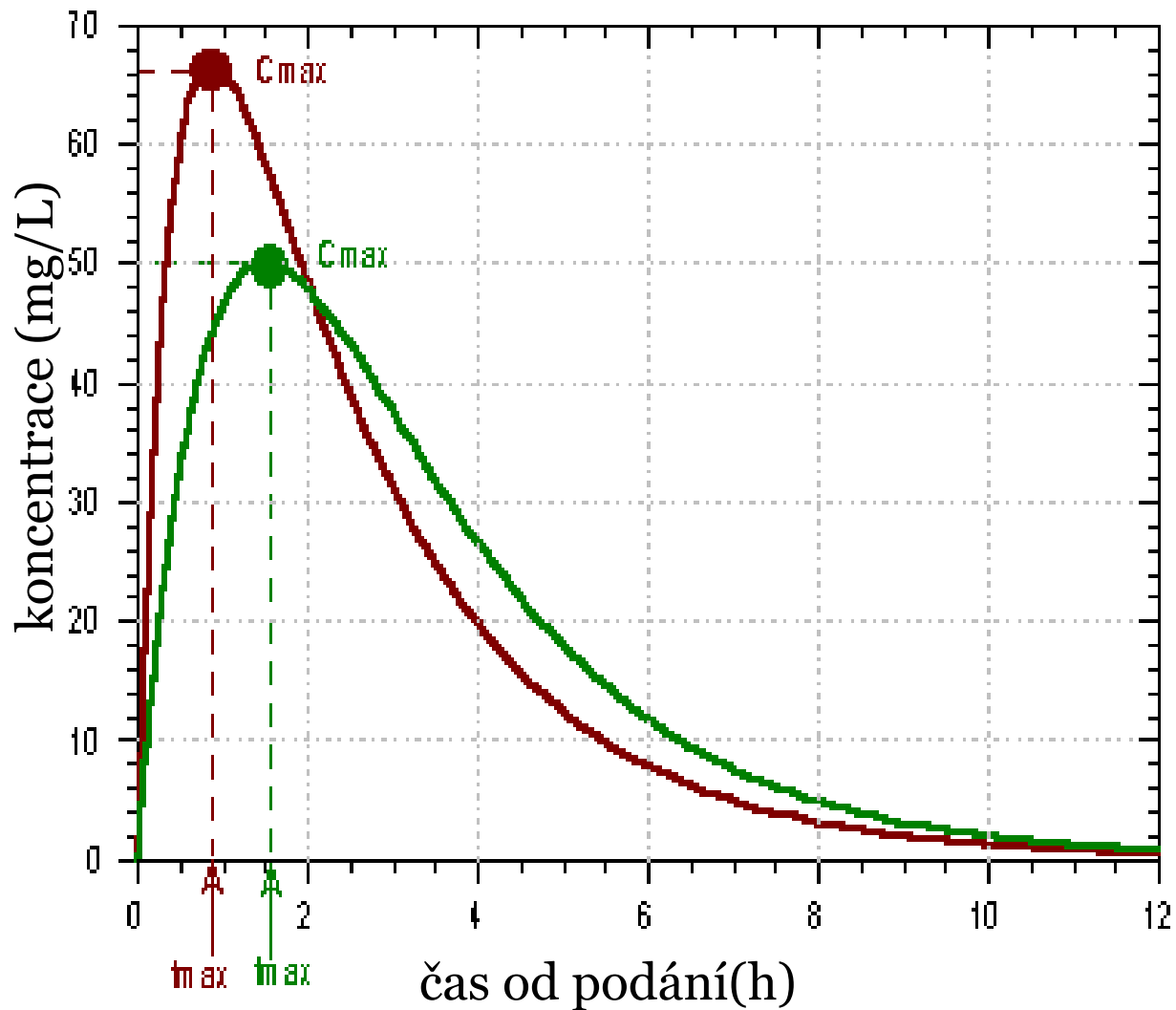
Relativní biologická dostupnost je relativní část dávky léčiva, která se dostává do systémového krevního oběhu, při srovnání testované lékové formy s jinou lékovou formou (obě jsou jiné než pro intravenózní podání).

Srovnávání biologické dostupnosti se provádí před registrací kopie originálního přípravku (generikum).

Při hodnocení relativní biologické dostupnosti má význam i rychlost s jakou se aktivní forma léčiva dostane do systémového oběhu (ovlivňuje maximální koncentraci).

Biologická dostupnost v sobě tedy zahrnuje aspekt kvantitativní (rozsah biologické dostupnosti) a rychlostní (rychlost biologické dostupnosti). Rozsah i rychlost biologické dostupnosti léčiva z testované lékové formy se tedy srovnává s jeho dostupností z jiné (referenční) lékové formy.

Relativní biologická dostupnost



Bioekvivalenční studie

Relativní biologická dostupnost se hodnotí v randomizované, zkřížené studii, tzv. **bioekvivalenční studii**.

Skupina zdravých dobrovolníků se rozdělí do 2 podskupin. Každé podskupině se podá léčivo dvakrát, a to jednou v testované a jednou v referenční lékové formě. Pořadí podání T a R přípravku se liší. Mezi oběma podáními je vymývací perioda (wash-out).

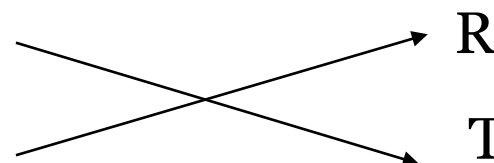
Vyhodnocením změřených koncentrací v krvi (plazmě, séru) jsou získány farmakokinetické parametry léčiva a ty se srovnávají. perioda studie : první wash-out druhá

1. skupina (pořadí T - R)

T → R

2. skupina (pořadí R - T)

R → T



Bioekvivalence

Pojmem biologická ekvivalence (bioekvivalence), označujeme skutečnost, že po podání stejných dávek léčiva ve dvou lékových formách není v míře i rychlosti biologické dostupnosti aktivní formy léčiva větší rozdíl než (nejčastěji tolerovaných) $\pm 20\%$.