

## Farmakokinetika

---

---

---

---

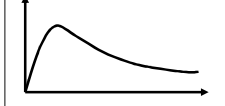
---

---

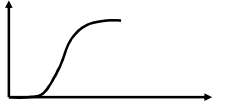
---

---

*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 tkáň 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

---

---

---

---

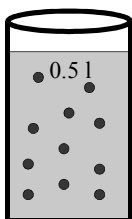
---

---

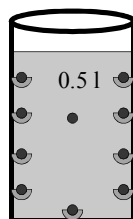
---

---

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

---

---

---

---

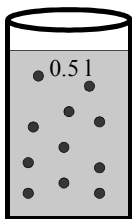
---

---

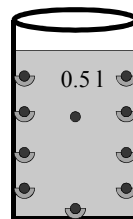
---

---

## 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.

---

---

---

---

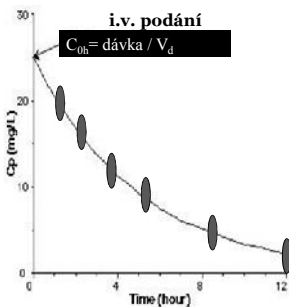
---

---

---

---

## 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 vztážený 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 podáváním (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 organismu.

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

$$\text{rychlost eliminace} = CL \cdot \text{koncentrace v krvi}$$

---

---

---

---

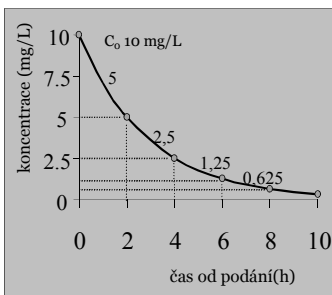
---

---

---

---

### 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.

---

---

---

---

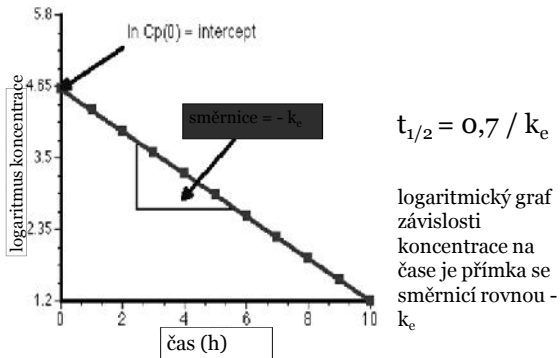
---

---

---

---

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




---

---

---

---

---

---

---

---

**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, teofýlin)

---

---

---

---

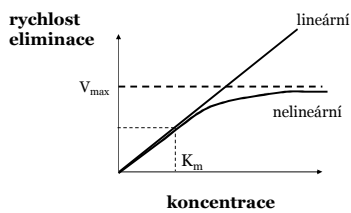
---

---

---

---

**Nelineární farmakokinetika (saturabilní, závislá na koncentraci nebo dávce)**




---

---

---

---

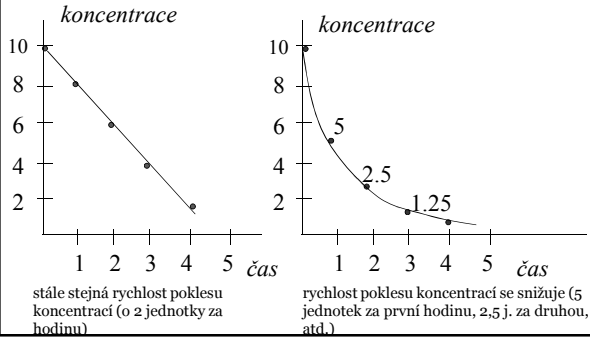
---

---

---

---

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




---

---

---

---

---

---

---

---

**Celková clearance (CL)**

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

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

Jednotka: objem / čas [l/h], někdy se CL vztahuje k tělesné hmotnosti nebo povrchu těla [l/h/kg, l/h/m<sup>2</sup>]

---

---

---

---

---

---

---

---

**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  $\cdot C$   
(množství/čas) = (objem/čas)  $\cdot C$
- Clearance nám říká, z jakého objemu (z jaké části distribučního objemu) je léčivo odstraněno za jednotku času

---

---

---

---

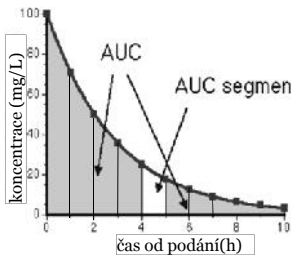
---

---

---

---

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



CL= dávka / 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.) podávání

- Při kontinuálním nebo kontinuálním intermitentním podávání léčiva se za 5 biologických poločasů od zahájení podávání 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 podávání).
- Velikost ustálené koncentrace léčiva závisí na rychlosti podávání a hodnotě clearance.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Využití clearance:

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

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

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

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

$\tau$  ..dávkovací interval, D..dávka,  
F..absolutní biologická dostupnost

---

---

---

---

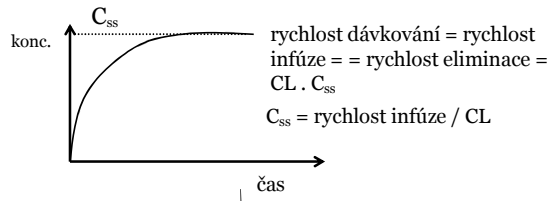
---

---

---

---

### Závislost koncentrace léčiva na čase od zahájení kontinuální infuze



rychlost infuze:  
 [mg/h] = objemová rychlost infuze [ml/h] x koncentrace léčiva v infúzním roztoku [mg/ml]

---

---

---

---

---

---

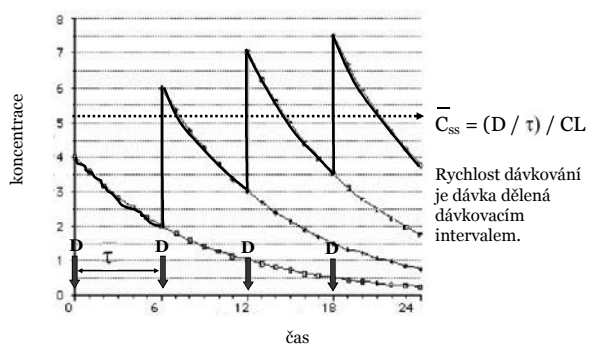
---

---

---

---

### Opakované podávání léčiva intravenózně - princip superpozice dávek.




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### 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

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

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:

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

---

---

---

---

---

---

---

---



## 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

---

---

---

---

---

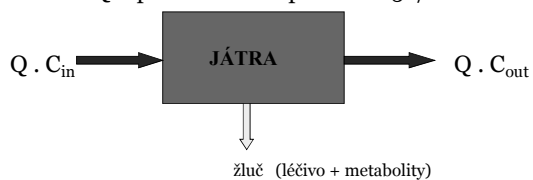
---

---

---

## Jaterní clearance $CL_h$

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



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

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

$CL_h = Q \cdot E$  E ... 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 játra, 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

---

---

---

---

---

---

---

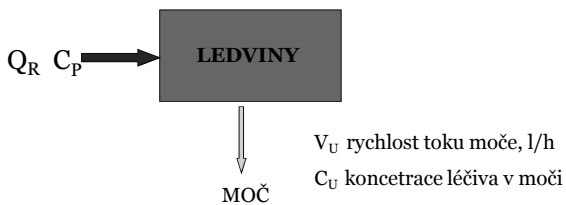
---

---

---

### 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)

---

---

---

---

---

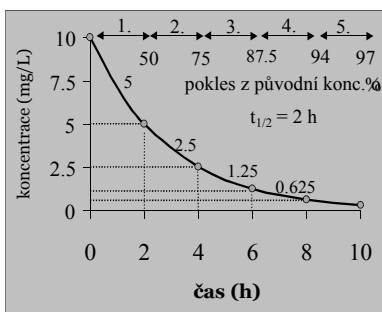
---

---

---

### 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.

---

---

---

---

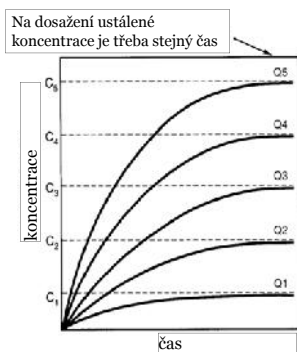
---

---

---

---

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



---

---

---

---

---

---

---

---

### Využití $t_{1/2}$ :

3/ poměr hodnot  $t_{1/2}$  a intervalu mezi dávkami  $\tau$  určuje stupeň kumulace léčiva v krvi (poměr mezi koncentracemi v ustáleném stavu a po první dávce). Čím je delší  $t_{1/2}$  a kratší  $\tau$ , 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  $\tau$  určuje velikost kolísání koncentrace léčiva mezi dvěma po sobě následujícími dávkami. Čím je delší  $t_{1/2}$  a kratší  $\tau$ , tím dochází k menšímu kolísání.

$\tau \approx t_{1/2}$	$C_{ss,min}$ 50% $C_{ss,max}$	střední fluktuace
$\tau < t_{1/2}$	$C_{ss,min}$ více než 50% $C_{ss,max}$	malá fluktuace
$\tau > t_{1/2}$	$C_{ss,min}$ nižší než 50% $C_{ss,max}$	velká fluktuace

---

---

---

---

---

---

---

---

### Farmakokinetické modelování

Kompartmentové modely organismu:

- Kompartmenty mají příslušné distribuční objemy ( $V_d$ ) a rychlost transportu mezi kompartmenty 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.

---

---

---

---

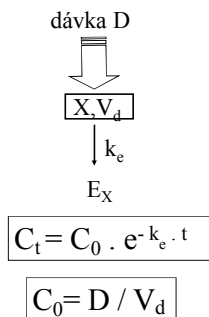
---

---

---

---

### Jednokompartmentový model pro intravenózně podané léčivo



---

---

---

---

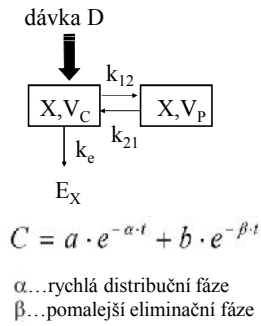
---

---

---

---

### Dvoukompartimentový model pro intravenózně podané léčivo




---

---

---

---

---

---

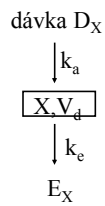
---

---

---

---

### Jednocompartmentový model s absorbcí prvního řádu: perorální podání léčiva




---

---

---

---

---

---

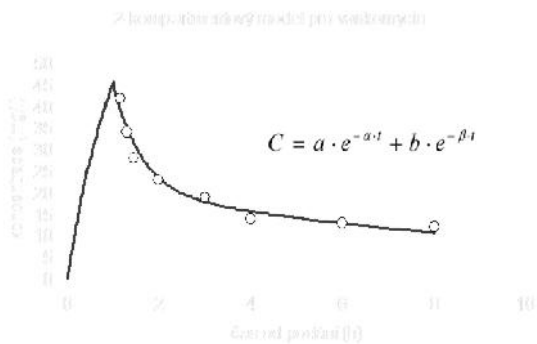
---

---

---

---

### Výpočet kinetických parametrů dvoukompartimentového modelu




---

---

---

---

---

---

---

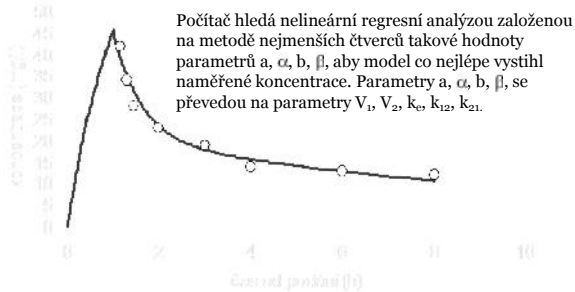
---

---

---

### Výpočet kinetických parametrů dvoukompartimentového modelu

> konceptuální výpočet při vakuování




---

---

---

---

---

---

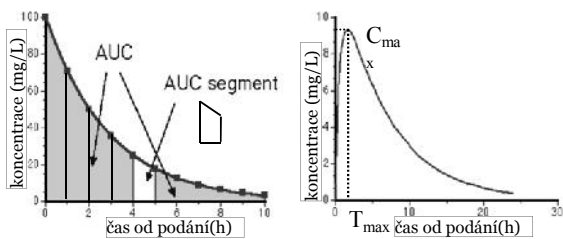
---

---

---

---

### Nekompartimentová 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.

---

---

---

---

---

---

---

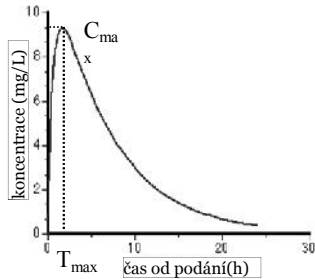
---

---

---



## 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

---

---

---

---

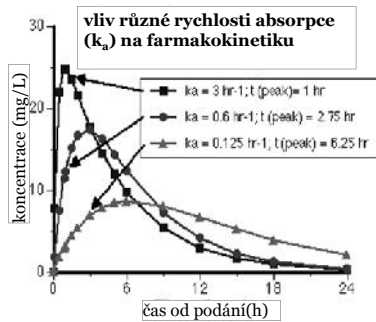
---

---

---

---

## 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, průjemy, zvracení aj.) jako nejdůležitější faktory.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Biologická dostupnost

**Absolutní biologická dostupnost** je absolutní část z podané dávky, která se z lékové formy (po jiném než intravenózním 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 rovnou 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.

---

---

---

---

---

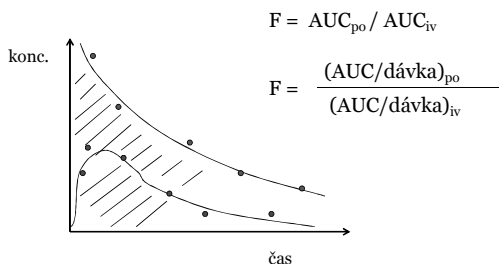
---

---

---

## Absolutní biologická dostupnost

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



---

---

---

---

---

---

---

---

**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.

---

---

---

---

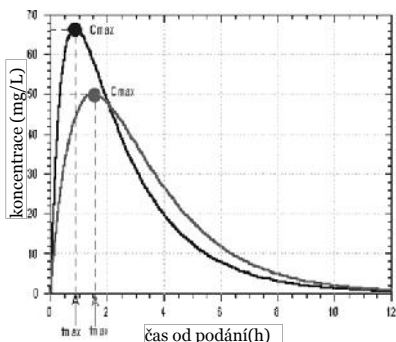
---

---

---

---

### 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) ± 20%.

---

---

---

---

---

---

---

---