

Farmakokinetické procesy a parametry. Terapeutické monitorování plazmatických koncentrací léčiv.

Farmakokinetické procesy a parametry

Farmakokinetické děje = absorpce, distribuce, biotransformace, exkrece (ADME)

- Absorpce** – průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve
 - parametry: **absorpční konstanta k_a** – udává rychlost absorpce
biologická dostupnost F – udává, kolik % podané dávky se dostane do krve
 C_{max} = max. koncentrace v plazmě po jednorázovém podání
 T_{max} – udává dobu do dosažení C_{max}
- Distribuce** - průnik léčiva z krve do periferie a zpět
 - dynamická rovnováha
 - parametr: **distribuční objem V_d** – ukazuje schopnost léčiva pronikat do tkání
 čím je větší, tím více se léčivo koncentruje v periferní tkáni a méně je v krvi
- Biotransformace** – „metabolismus“ léčiv
 1. fáze: enzymy cytochromu P450, hydrolázy, reduktázy
 2. fáze: konjugace s acetátem, sulfátem, glukuronovou kys., žluč. kyselinami, glutathionem

Exkrece: ledviny (moč – do M_w albuminu), játra (žluč, stolice), plíce (vzduch, těkavé látky)...

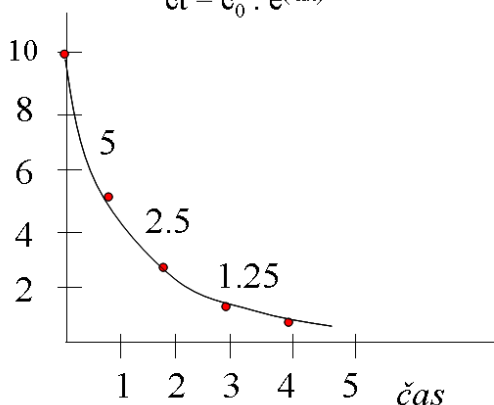
Eliminace = biotransformace + exkrece

Základní 2 typy eliminace:

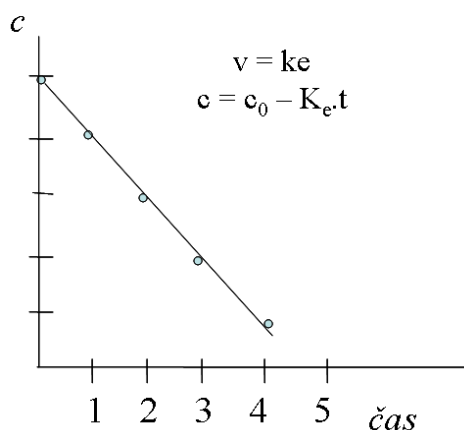
– dle tzv. **lineární kinetiky** (1. řádu)

Koncentrace léčiva v plazmě po jednorázovém podání

$$ct = c_0 \cdot e^{-(k \cdot t)}$$



- dle tzv. **nelineární kinetiky** (0. řádu)



Parametry
 lineární kinetiky:
 k_e –
 eliminační
 konstanta
 Cl - clearance

Základní farmakokinetické parametry (+ výpočty)

C_{max} = dosažená max. koncentrace v plazmě

T_{max} = doba k dosažení C_{max}

k_a = absorpční konstanta; relativní rychlost absorpce

k_e = eliminační konstanta = $\ln c_1 - \ln c_2 / t_2 - t_1$; relativní rychlost eliminace (% za hod)

$t_{1/2} = \ln 2 / k_e$; doba, za kterou klesne koncentrace v plazmě na 1/2 původní koncentrace

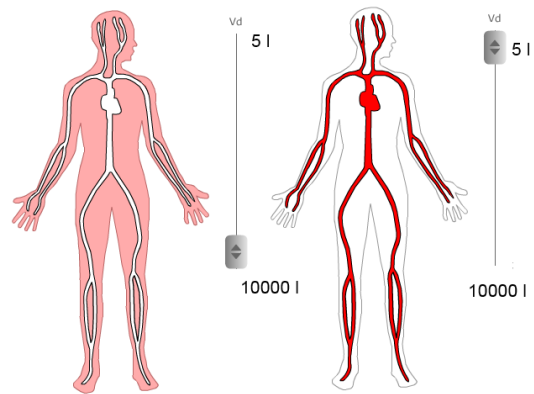
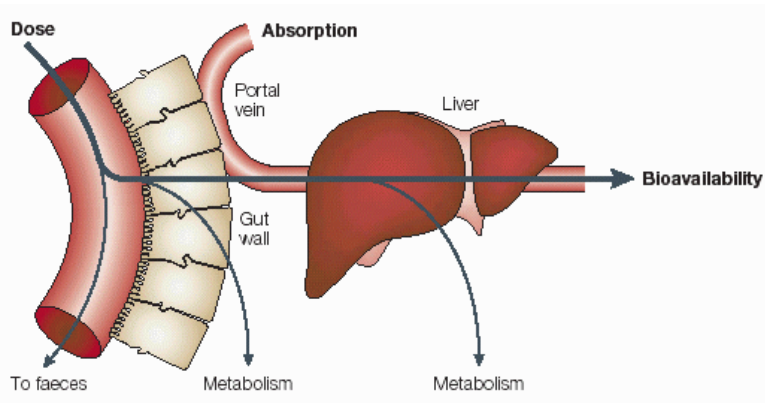
$V_d = F \cdot D / AUC \cdot k_e$; distribuční objem; vyjadřuje schopnost léčiva pronikat do tkání

$Cl = Cl_{ren} + Cl_{hep} + Cl_{pl} \dots + Cl_i$; clearance = vyjadřuje eliminační schopnost, kolik ml plazmy se za určitou časovou jednotku očistí od léčiva

$AUC = D / Cl = C_0 / K_e = D / k_e \cdot V_d$; plocha pod koncentrační křivkou, vyjadřuje „expozici léčivem“ v čase

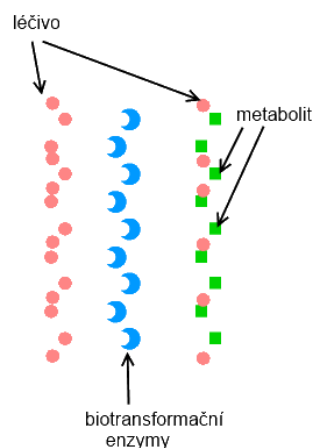
Absorpce a biologická dostupnost

Distribuční objem a koncentrace léčiva ve tkáních



TDM = Therapeutic Drug Monitoring

- stanovení koncentrací vybraných léčiv v biologickém materiálu (především v krvi)
- farmakokinetická analýza s využitím software (např. MW Pharm 3.30)
- interpretace stanovených koncentrací léků
- doporučení individuální úpravy dávky léku potřebné k dosažení terapeutického optima: v krvi - snížení/zvýšení dávky, prodloužení/zkrácení dávkovacího intervalu, změna aplikačního způsobu
- obvyklé nebo nutné u léčiv se strmou křivkou závislosti efektu na dávce, nízkým terapeutickým indexem, s kinetikou 0. řádu (nelineární saturační kinetikou eliminace)



Závislost střední koncentrace léčiva v plazmě na velikosti dávky při opakovaném podání (saturační kinetika)

