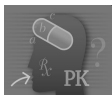


Kinetyczna charakterystyka losów leków w organizmie



Anna Wiela-Hojeńska

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu



Proces zerowego rzędu

szybkość reakcji nie zależy od stężenia substratu, jest stała, nie zmienia się w czasie trwania reakcji, dopiero po jej zakończeniu maleje do zera

przykład: podanie leku drogą dożylnego wlewu ze stałą szybkością

Proces I rzędu

szybkość reakcji jest proporcjonalna do stężenia substratu, wartość jej zmniejsza się z upływem czasu

przykłady: eliminacja leku z organizmu podanego drogą donaczyniową, proces wchłaniania i eliminacji leku podanego drogą pozanaczyniową

Proces II rzędu

szybkość procesu jest proporcjonalna do drugiej potęgi aktualnego stężenia reagentów

przykład: procesy uwalniania substancji leczniczej z tabletek o przedłużonym działaniu, otrzymywanych metodą powlekania

Farmakokinetyka

(*pharmacokinetics*)

nauka polegająca na matematycznym ujęciu losów leku w organizmie z uwzględnieniem zmian stężenia leku we krwi, w innych płynach i tkankach organizmu

nauka o szybkości procesów wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania leków z organizmu

Przedmiot badań farmakokinetycznych

- wyznaczenie zmian stężenia leku i jego metabolitów w płynach organizmu, tkankach i wydalinach w ściśle określonych przedziałach czasu
- ustalenie zależności matematycznych opisujących i tłumaczących obserwowane zmiany stężenia

Farmakokinetyka kliniczna (clinical pharmacokinetics)

dyscyplina nauk medycznych mająca na celu **wykorzystanie farmakokinetyki do bezpiecznego i skutecznego** kierowania leczeniem indywidualnego pacjenta

Zadania praktyczne farmakokinetyki klinicznej

- ustalenie schematu dawkowania** leku dla indywidualnego chorego w oparciu o dane farmakokinetyczne
 - modyfikacja** ustalonego schematu dawkowania, w oparciu o badanie stężenia stosowanego leku w płynach organizmu
 - konsultacja** farmakokinetyczna
-

Losy leków w organizmie LADME

- uwalnianie z postaci leku (*liberation*)
- wchłanianie (*absorption*)
- dystrybucja (*distribution*)
- metabolizm (*metabolism, biotransformation*)
- wydalanie (*excretion*)

eliminacja = metabolizm + wydalanie

Uwalnianie substancji leczniczej z jej postaci

zjawisko przechodzenia substancji leczniczej z postaci leku do roztworu w płynach organizmu

Etapy uwalniania substancji leczniczej z jej postaci

- rozpuszczanie** substancji leczniczej
 - szybkość rozpuszczania zależy od stopnia rozpadalności postaci leku
 - szybkość rozpuszczania leku może decydować o szybkości jego wchłaniania
 - **czynniki określające zdolność przechodzenia substancji leczniczej do roztworu: rozpuszczalność** jako ilość substancji rozpuszczonej w jednostce objętości w roztworze nasyconym, **szybkość rozpuszczania**
 - **czynniki mające wpływ na szybkość rozpuszczania:** stopień rozdrobnienia, stan równowagi między substancją rozpuszczoną a rozpuszczalnikiem, temperatura, szybkość mieszania, lepkość, absorpcja rozpuszczonych cząstek na powierzchni cząstek stałych, polimorfizm substancji leczniczych, odczyn środowiska
- dyfuzja leku do miejsca wchłaniania**

przed wchłonięciem do krwiobiegu **rozpuszczona substancja lecznicza** musi dotrzeć do **powierzchni miejsca wchłaniania**

Wchłanianie leków

przenoszenie substancji leczniczej z miejsca wchłaniania do krążenia ogólnego

Czynniki wpływające na wchłanianie leków

właściwości fizykochemiczne substancji leczniczej:

- stopień jonizacji
 - rozpuszczalność w tłuszczach
 - budowa chemiczna
 - sposób formułowania
 - intensywność i szybkość rozpuszczania
 - właściwości postaci leku
 - właściwości substancji pomocniczych
-

Rodzaje transportu leków przez błony biologiczne

- dyfuzja bierna
 - transport przez tworzenie par jonowych
 - transport konwekcyjny (przenikanie przez pory)
 - transport przenośnikowy (aktywny i ułatwiony)
 - pinocytoza
-

Dyfuzja bierna

transport polegający na **przenoszeniu** nie-zjonizowanych cząsteczek leku, rozpuszczalnych w lipidach, z roztworu wodnego po jednej stronie błony bariery lipidowej, **wniknięciu** do niej i **przejściu** do fazy wodnej po drugiej stronie błony

Cechy charakterystyczne transportu biernego

- zależy wyłącznie od sił fizycznych (dyfuzja, osmoza)
 - przebiega bez zużywania energii
 - im bardziej **lipofilny** jest związek, tym **łatwiej** przenika przez błonę
-

Szybkość dyfuzji biernej

wprost proporcjonalna do różnicy (gradientu) **stężeń** po obu stronach błony i do **pola jej powierzchni**

odwrotnie proporcjonalna do **grubości błony**

Transport przez tworzenie par jonowych

(odmiana dyfuzji biernej)

odpowiednio duże i silnie zjonizowane **aniony** organiczne **łączą** się z odpowiednimi **kationami** organicznymi, **tworzą kompleksy elektrycznie obojętne**, rozpuszczalne w lipidach błony

Transport konwekcyjny (przenikanie przez pory)

leki nierozpuszczalne w lipidach
a rozpuszczalne w wodzie przenikają
z rozpuszczalnikiem przez pory

leki o małej masie cząsteczkowej:

amid kwasu nikotynowego, niektóre sulfonamidy, nikotyna, efedryna, kwas askorbowy, kwas acetylosalicylowy, kofeina

Czynniki wpływające na szybkość przechodzenia leku przez pory

- różnica ciśnień hydrostatycznych
- lepkość
- liczba porów
- promień porów

Transport przerośnikowy aktywny

- wbrew gradientowi stężeń i różnicy potencjałów
- niezgodnie z prawami dyfuzji
- z dostawą energii
- z udziałem odpowiedniego systemu przerośnikowego (**przerośnik** - składnik komórki o powinowactwie chemicznym do przenoszonej substancji)

fluorouracyl, glikozydy nasercowe, testosteron, estradiol

Transport przerośnikowy ułatwiony

- z udziałem nośnika
- bez nakładów energetycznych
- zgodnie z gradientem stężeń

Pinocytoza

forma transportu przypominająca zjawisko fagocytozy

przebieg:

- adsorpcja cząstek substancji na powierzchni błony
- „wciąganie” cząstek substancji przez wklęsnięcie błony
- oddzielenie się jej od powierzchni i utworzenie wakuoli pinocytarnej
- przesunięcie wakuoli w głąb cytoplazmy
- strawienie otoczki wakuoli
- uwolnienie zaadsorbowanych cząstek

witamina rozpuszczalna w tłuszczach (A, D, E, K)

Parametry farmakokinetyczne charakteryzujące wchłanianie leków:

- stała szybkości wchłaniania (K_a)
- stężenie leku we krwi (C): początkowe (C_0), maksymalne (C_{max})
- czas, po którym obserwujemy stężenie (t): początkowe (t_0), maksymalne (t_{max})
- czas opóźnienia wchłaniania (t_{lag})
- dostępność biologiczna

Dostępność biologiczna *bioavailability*

jest określana przez **ułamek dawki** substancji leczniczej **dostający się do krążenia ogólnego** przy pozanaczyniowym podaniu leku i przez **szybkość**, z jaką zachodzi ten proces

Parametry charakteryzujące dostępność biologiczną

- pole powierzchni pod krzywą** zmian stężenia leku w czasie
(*Area Under the Curve* - **AUC**)
- stężenie maksymalne** (C_{\max})
- czas**, po którym jest obserwowane stężenie maksymalne (t_{\max})

Parametry określające dostępność biologiczną

- pole powierzchni pod krzywą** zmian stężenia leku w czasie charakteryzuje **ilość niezmienionego leku, jaka dostaje się do krwiobiegu**
- stężenie maksymalne i czas**, po którym jest ono obserwowane opisują **szybkość, z jaką substancja lecznicza dostaje się do krążenia** po jej pozanaczyniowym podaniu

Stopień dostępności biologicznej względnej

*Extend of Bioavailability, **EBA***

$$EBA = \frac{AUC_x}{AUC_s} \cdot \frac{D_s}{D_x} \cdot 100\%$$

AUC – pole pod krzywą x – lek badany
D - dawka s – lek standardowy

Stopień dostępności biologicznej bezwzględnej

$$EBA = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}} \cdot \frac{D_{iv}}{D_{po}} \cdot 100\%$$

AUC – pole pod krzywą po – pozanaczyniowo
D - dawka iv - donaczyniowo

Czynniki związane z organizmem przyjmującym lek wpływające na dostępność biologiczną

- wiek
 - stan fizjologiczny
 - stopień wypełnienia żołądka
 - choroby
 - równoczesne stosowanie innych leków
 - rodzaj pokarmu
 - rytm dobowy
-

Efekt pierwszego przejścia (*first pass effect*)

zjawisko zmniejszenia ilości leku po jego wchłonięciu z przewodu pokarmowego a przed dotarciem do krążenia ogólnego

Drogi wchłaniania leków

- skóra
 - płuca
 - błony śluzowe
 - tkanka podskórna
 - tkanka mięśniowa
-

Czynniki wpływające na wchłanianie leków z przewodu pokarmowego

- właściwości postaci leków
 - stopień jonizacji leków
 - pH środowiska w świetle przewodu pokarmowego
 - aktywność enzymów trawiennych wobec leku
 - wypełnienie żołądka treścią pokarmową
 - rodzaj pokarmu
 - ukrwienie przewodu pokarmowego
 - schorzenia przewodu pokarmowego
 - równocześnie zastosowane inne leki
-

Przyczyny ograniczenia lub opóźnienia wchłaniania leku spowodowane przez pożywienie

adsorpcja leku

- ◆ erytromycyny, benzylopenicyliny, klarytromycyny przez kwas cytrynowy będący składnikiem soków cytrusowych,
 - ◆ paracetamolu przez pektyny zawarte w owocach (porzeczkach, agrestie)
-

Przyczyny ograniczenia lub opóźnienia wchłaniania leku spowodowane przez pożywienie

adsorpcja leku

- ◆ digoksyny, amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, nortryptyliny przez produkty i potrawy zawierające dużo błonnika (płatki owsiane, chleb razowy, otręby)
-

Przyczyny ograniczenia lub opóźnienia wchłaniania leku spowodowane przez pożywienie

adsorbacja leku

- ◆ pochodnych fenotiazyny, preparatów żelaza, haloperidolu przez garbniki zawarte w herbacie i kawie
-

Przyczyny ograniczenia lub opóźnienia wchłaniania leku spowodowane przez pożywienie

kompleksowanie

- ◆ tworzenie trudno rozpuszczalnych lub nierozpuszczalnych kompleksów podczas łącznego stosowania produktów zawierających duże ilości jonów wapnia (mleko, biały ser, jogurty) lub jonów żelaza (zielona sałata, szpinak, buraki)

z tetracyklinami, fluorochinolonami, kwasem etydrynowym

Przyczyny ograniczenia lub opóźnienia wchłaniania leku spowodowane przez pożywienie

zmiana pH treści pokarmowej

- ◆ pożywienie zawierające soki z owoców, mięso, ryby, jaja, sery powodując zakwaszenie treści żołądkowo-jelitowej zmniejsza wchłanianie leków zasadowych,
 - ◆ dieta jarska alkalizując treść żołądkowo-jelitową utrudnia wchłanianie leków kwaśnych
-

Przyczyny zwiększenia wchłaniania leku spowodowane przez pożywienie

- spożywanie pokarmów o znacznej zawartości tłuszczu (bekon, smażone jajka, smalec, duże ilości masła, pełnotłuste mleko)
-

Leki, których wchłanianie zwiększa się podczas jednoczesnego spożywania tłuszczu pokarmowego

- leki przeciwgrzybicze (gryzeofulwina)
 - leki przeciwpierwotniakowe (atowakwon, halofantryna)
 - leki przeciw pasożytnicze (albendazol, mebendazol)
 - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
 - leki beta-adrenolityczne (atenolol, metoprolol, oksprenolol, propranolol)
 - preparaty teofiliny (Euphyllin retard, Theophyllum prolongatum)
 - leki przeciwzakrzepowe (dikumarol)
-

Zalety określania dostępności biologicznej

- uzupełnienie farmakologicznych i klinicznych badań nad lekiem
 - wykazanie równoważności terapeutycznej leków odtwórczych (generycznych) z lekami oryginalnymi (różnice AUC, C_{max} , t_{max} 20-25%)
 - stwierdzenie równoważności biologicznej leków
 - umożliwienie właściwego doboru rodzaju preparatu, postaci leku, drogi podawania oraz dawkowania substancji leczniczej
 - ułatwienie podjęcia decyzji o zmianie ustalonego sposobu leczenia w razie braku jego skuteczności
-

Dystrybucja leków

rozmieszczenie wchłoniętej substancji leczniczej w organizmie

Kompartament

kinetycznie jednolity obszar zespołu tkanek lub narządów, w których lek lub jego metabolit jest **rozmieszczony w sposób jednorodny**, i w których procesy farmakokinetyczne są funkcją stężenia leku lub jego metabolitów

Kompartenty organizmu

Kompartament centralny

krew, płyn międzykomórkowy, narządy silnie ukrwione (płuca, nerki, wątroba, gruczoły wewnętrznego wydzielania)

Kompartenty organizmu

Kompartament tkankowy

tkanki i narządy słabiej ukrwione (mięśnie, szpik kostny, skóra, tkanka tłuszczowa, tkanka kostna, zębowa, więzadła, włosy)

Model w farmakokinetyce

układ kompartentów (obszarów) organizmu oddzielonych od siebie błonami, przez które lek i jego metabolity przechodzą z określoną szybkością

Parametry farmakokinetyczne charakteryzujące dystrybucję leków

- stałe szybkości dystrybucji ($K_{1,2}$, $K_{2,1}$)
- objętość dystrybucji (V_d)
- współczynnik dystrybucji (Δ')
- stopień wiązania leku z białkami krwi (EPB)

Objętość dystrybucji prawdziwa

objętość organizmu, do której dociera lek

3 - 5 l (4,3% masy ciała)

lek rozmieszcza się w **łożysku naczyniowym** (heparyna)

10 - 20 l (ok. 23% masy ciała)

lek rozmieszcza się w **płynie pozakomórkowym** (antybiotyki aminoglikozydowe)

25 - 30 l (ok. 34% masy ciała)

lek rozmieszcza się w **płynie wewnątrzkomórkowym**

ok. 40 l (60-70% masy ciała)

lek rozmieszcza się we **wszystkich płynach organizmu** (fenytoina, oksazepam, teofilina)

100% masy ciała

lek silnie łączy się z tkankami (np. tłuszczową, kostną) i kumuluje w narządach (amidaron, werapamil, digoksyna)

Objętość dystrybucji pozorna, V_d

hipotetyczna objętość płynów organizmu,
w których lek w stanie stacjonarnym
miałby podobne stężenie jak we krwi

$$V_d = D_{i.v.} / C_0$$

Objętość dystrybucji (V_d) wykorzystanie praktyczne

Obliczanie dawki uderzeniowej

$$D^* = V_d \times C_t$$

C_t - stężenie terapeutyczne

Współczynnik dystrybucji (Δ')

ułamek objętości ciała (=1), do której
dociera lek

$$\Delta' = \frac{V_d}{BW}$$

Czynniki wpływające na dystrybucję leków

związane z lekiem:

- wielkość cząsteczek
- stopień wiązania z białkami osocza i tkanek
- rozpuszczalność i właściwości fizykochemiczne

Czynniki wpływające na dystrybucję leków

związane z organizmem:

- ukrwienie - stopień przepływu krwi przez narządy i tkanki
- przepuszczalność błon
- różnice wartości pH pomiędzy osoczem a tkanką
- wiek
- ciąża
- stosunek tkanki mięśniowej do tłuszczowej

Wiązanie leków z białkami krwi

- albuminy** – leki o charakterze kwaśnym
(np. warfaryna, fenytoina, fenylbutazon)
- globuliny α i β** – witaminy A, D, E, K, B₁₂, hormony
- kwaśna α_1 -glikoproteina, lipoproteiny** – leki o charakterze zasadowym
(np. propranolol, imipramina, lidokaina)

Stopień wiązania białek (Extend of Protein Binding)

$$EPB = \frac{\text{stężenie leku związanego z białkiem} / \text{całkowite stężenie leku w osoczu krwi}}{\cdot 100}$$

Czynniki wpływające na stopień wiązania leku z białkami

- stężenie leku
 - powinowactwo leku do miejsc wiążących
 - stężenie białek w organizmie
-

Właściwości leku warunkujące przenikanie przez lipidową barierę naczyniowo-mózgową

- mała cząsteczka
 - dobra rozpuszczalność w tłuszczach
 - brak dysocjacji
 - nie związanie z białkami
-

Właściwości leku warunkujące przenikanie do mleka

- brak jonizacji
 - dobra rozpuszczalność w tłuszczach
 - nieznaczny stopień wiązania się z białkami krwi
 - charakter słabo zasadowy
-

Metabolizm leków

przemiany biochemiczne, którym ulega lek w żywym organizmie

Miejsca metabolizmu leków

- wątroba
 - przewód pokarmowy
 - płuca
 - nerki
 - skóra
 - inne tkanki
-

Jakie substancje mogą powstawać w następstwie procesu biotransformacji z aktywnego farmakologicznie związku?

- nieaktywny metabolit
 - aktywny metabolit** (np. nortryptylina –metabolit amitryptyliny, dezipramina – metabolit imipraminy, N-acetyloprokainamid – metabolit prokainamidu)
 - związek toksyczny dla organizmu** (np. n-acetylo-p-benzochinoimina – metabolit paracetamolu działa silnie hepatotoksycznie)
-

Jakie substancje mogą powstawać w następstwie procesu biotransformacji z farmakologicznie nieczynnego lub słabo działającego związku?

- substancje o właściwościach leczniczych** (np.cyklofosfamid, enkainid)
-

Co stanowi następstwo enzymatycznych procesów biotransformacji leków?

- przekształcenie związków apolarnych**, rozpuszczalnych w tłuszczach w **związki polarne** rozpuszczalne w wodzie, które mogą być wydalone przez nerki
-

Podział procesów biotransformacji, którym ulega lek w organizmie

- Reakcje pierwszej fazy**
 - procesy
 - utleniania**
 - redukcji**
 - hydrolizy**
-

Podział procesów biotransformacji, którym ulega lek w organizmie

- Reakcje drugiej fazy**
 - procesy
 - sprzęgania**
 - acetylacji**
 - alkilacji**
-

Czynniki wpływające na biotransformację leków c.d.

- wiek** (noworodki, małe dzieci, osoby>65 r.ż.)
 - płeć** (mężczyźni metabolizują leki szybciej od kobiet)
 - czynniki genetyczne**
 - choroby**
 - czynniki środowiskowe**
-

Wydalanie leków

usuwanie leku z organizmu

Drogi wydalania leków z organizmu

- nerki - mocz
 - wątroba - żółć
 - przewód pokarmowy – kał
 - gruczoły ślinowe – ślina
 - gruczoły potowe – pot
 - płuca – wydychane powietrze
 - gruczoły młeczne - mleko
-

Leki wydane przez nerki w postaci nie zmienionej

- dobrze rozpuszczalne w wodzie
- o charakterze związków polarnych

np. gentamycyna, kanamycyna, karbenicylina, digoksyna

Leki wydane przez nerki w postaci dobrze rozpuszczalnych w wodzie metabolitów

- o charakterze niepolarnym
- dobrze rozpuszczalne w lipidach

np. erytromycyna, lidokaina, karbamazepina

Procesy mające wpływ na wydalanie leków przez nerki

- przesączanie kłębuszkowe
 - bierna resorpcja zwrotna
 - aktywna resorpcja zwrotna
 - aktywne wydzielanie
-

Od czego zależy proces biernej resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych?

- gradientu stężeń
 - pH
 - pKa
 - rozpuszczalności w lipidach
-

Współczynnik klirensu

- **stosunek klirensu nerkowego leku do klirensu kreatyniny lub inuliny** (wzorcowych substancji wydalanych przez nerki wyłącznie przez przesączanie kłębkowe)
-

Parametry farmakokinetyczne charakteryzujące eliminację leków z organizmu

- **stała szybkości eliminacji (K_{el})** (*elimination rate constant*)
 - **biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$)** (*biological half life time*)
 - **klirens (Cl)** (*clearance*)
-

Stała szybkości eliminacji leku (K_{el})

określa **szybkość** zmniejszania się stężenia leku we krwi, surowicy lub osoczu w jednostce czasu

$$K = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1}$$

Biologiczny okres półtrwania leku ($t_{0,5}$)

czas, w którym **stężenie leku** we krwi, surowicy lub osoczu **zmniejszy** się do **połowy wartości wyjściowej**, po zakończeniu faz wchłaniania i dystrybucji

$$t_{0,5} = \frac{\ln 2 (0,693)}{K}$$

Stan stacjonarny (*steady state - ss*)

stan, w którym **szybkość i ilość leku** dostające się do organizmu **równają się** szybkości i ilości leku opuszczającej organizm

Klirens leku (Cl)

objętość osocza krwi, która w jednostce czasu zostaje całkowicie **oczyszczona z leku** w wyniku wydalniczej czynności nerek, wątroby, płuc, skóry oraz innych narządów

Klirens całkowity leku

klirens nerkowy + klirens nienerkowy

Klirens całkowity leku

$$Cl = K \cdot V_d$$

Klirens nerkowy leku

objętość osocza przepływającego przez nerki,
jaka zostaje oczyszczona z leku w jednostce czasu

zależy od szybkości procesu przesączania kłębkowego leku,
jego aktywnego wydzielania kanalikowego
oraz wchłaniania zwrotnego

$$Cl_r = K_e \cdot V_d$$

K_e - stała szybkości wydalania leku z moczem
 V_d - objętość dystrybucji

Klirens wątrobowy leku

$$Cl_H = Q \cdot ER$$

Q - przepływ wątrobowy

ER - współczynnik ekstrakcji (frakcja leku wychwytywana
przez wątrobę) (0-1)

$ER = 0,5 \rightarrow$ połowa leku jest wychwytywana przy przejściu
przez wątrobę, druga przechodzi z wątroby do krążenia
ogólnego

Klirens wątrobowy leku

$$Q = 1,5 \text{ l/min/70 kg m.c.}$$

Q - przepływ wątrobowy

Ile wynosi klirens wątrobowy leku, którego
współczynnik ekstrakcji równa się 0,5?

$$Cl_H = 1,5 \cdot 0,5 = 0,75 \text{ l/min/70 kg}$$

Czynniki wpływające na wartość współczynnika ekstrakcji

- przepływ wątrobowy leku
- stopień wiązania leku z białkiem
- klirens wewnętrzny (*intrinsic clearance*,
 Cl_{int}) - określający maksymalną, nie
ograniczoną przepływem wewnętrzną
zdolność wątroby do metabolizowania leku

Klirens wątrobowy a współczynnik ekstrakcji

- duża wartość ER → klirens wątrobowy zależy głównie od przepływu wątrobowego
 - mała wartość ER → klirens wątrobowy zależy od wewnętrznej zdolności metabolicznej wątroby oraz od stopnia wiązania leków z białkami
-

Zaburzenia metabolizmu leków

- marskość wątroby
 - przewlekłe aktywne zapalenie wątroby
 - toksyczne i spowodowane głodem jej uszkodzenie
 - ostre wirusowe zapalenie wątroby
 - żółtaczkę mechaniczną
-

Podział leków w zależności od sposobu wątrobowej eliminacji

I

leki, których eliminacja zależy od **wydolności metabolicznej wątroby**, nie zależy od przepływu wątrobowego, ani od wiązania z białkami krwi

fenazon, paracetamol, kofeina, teofilina, heksobarbital, pentobarbital, prokainamid

Podział leków w zależności od sposobu wątrobowej eliminacji

II

leki, których eliminacja zależy od **aktywności enzymów mikrosomalnych wątroby i od stopnia wiązania z białkami**, nie zależy od przepływu wątrobowego

diazepam, diazepam, oksazepam, fenytoina, tolbutamid, warfaryna, chlorpromazyna, rifampicyna

Podział leków w zależności od sposobu wątrobowej eliminacji

III

leki, których eliminacja zależy **przepływu wątrobowego**

propranolol, lidokaina, petydyna, morfina, nortryptylina

Zmiany metabolizmu leków w chorobach nerek

- zakłócenia zwłaszcza procesów redukcji, hydrolizy
 - najmniejsze zmiany dotyczą reakcji oksydacji i sprzężenia
-

Zmiany metabolizmu leków w chorobach nerek

- zwolnienie redukcji kortyzolu
 - zwolnienie acetylacji izoniazydu
 - zahamowanie hydrolizy insuliny, cefalotyny
-

Czynniki wpływające na wartości parametrów farmakokinetycznych charakteryzujących eliminację leków z organizmu c.d.

- **równoczesne stosowanie innych leków**
-

Upośledzona czynność nerek

proces kumulacji

Zależność wprost proporcjonalna między stałą szybkości eliminacji a klirensiem kreatyniny

- wartość **K** zmniejsza się wraz ze zmniejszaniem klirensu kreatyniny

(dla leków wydalanych głównie przez nerki)

Zmiany dawkowania leków w niewydolności nerek

- zmniejszenie dawek leków
- wydłużenie przedziałów dawkowania
- łączne stosowanie tych dwóch sposobów

zmniejszenie dotyczy zwykle dawki podtrzymującej, dawka początkowa pozostaje na ogół nie zmieniona

Podanie jednorazowe leku

podawanie leku w przedziałach czasu (τ), dłuższych niż czas potrzebny na jego całkowite usunięcie z organizmu

Model jednokompartmentowy

- lek podany dożylnie rozmieszcza się natychmiast i równomiernie w całym organizmie, potraktowanym jako jeden kompartment, skąd eliminowany jest w procesie pierwszego rzędu

Wlew dożylny pojedynczej dawki leku

długotrwałe wprowadzanie określonej dawki leku do układu krążenia ze stałą szybkością

stężenie jest wynikiem współistnienia dwóch procesów:

- liniowego narastania stężenia leku
- wykładniczo przebiegającej eliminacji

Dawkowanie wielokrotne leku

podawanie leku w przedziałach czasu (τ) krótszych od czasu potrzebnego do całkowitej eliminacji leku z organizmu

Podanie wielokrotne

- podawanie leku w tej samej dawce, w równych przedziałach czasowych, krótszych od czasu potrzebnego na całkowite usunięcie leku z organizmu
- następstwem jest **kumulacja** leku

Kumulacja leku

każda nowo podana dawka dodaje się do reszty pozostałej po eliminacji poprzedniej dawki

Charakterystyka procesu kumulacji

- stężenia leku we krwi obserwowane po podaniu kilku kolejnych dawek są większe, niż stężenia obserwowane po podaniu pojedynczej dawki
- im dłuższy **biologiczny okres półtrwania** leku i im krótszy **czas** między jednym a drugim jego podaniem, tym proces **kumulacji** występuje **szybciej**

Parametry charakterystyczne dla wielokrotnego podania leku

- **stopień persystencji ($e^{-k\tau}$)**
określa ułamek do jakiego spadło stężenie leku we krwi pod koniec każdego przedziału dawkowania
- **współczynnik kumulacji (R)**
określa jak wysoko przebiega krzywa stężenia leku we krwi w stanie stacjonarnym w porównaniu z krzywą po pierwszej dawce

$$R = \frac{1}{1 - e^{-k\tau}}$$

Dawki stosowane podczas wielokrotnego podawania leku

- **dawka inicjująca (D^*)**
większa dawka rozpoczynająca stosowanie leku

$$D^* = D \frac{1}{1 - e^{-k\tau}} \quad D^* = \bar{C} \cdot V_d$$

- **dawki podtrzymujące (D)**
mniejsze dawki stosowane podczas kontynuowania procesu terapii

Farmakokinetyka liniowa Cechy charakterystyczne

- szybkość procesów ADME leku jest wprost proporcjonalna do stężenia leku w miejscu wchłaniania, rozmieszczenia lub jego eliminacji
- podstawowe równanie opisujące szybkość procesów ADME $dC/dt = K \cdot C$
- wykres powyższej zależności ma charakter liniowy

Farmakokinetyka liniowa Cechy charakterystyczne

- **wprost proporcjonalna** zależność między podaną **dawką** leku a jego **stężeniem** we krwi
- wartości **klirensu, objętości dystrybucji, biologicznego okresu półtrwania** są **niezależne** od dawki leku

Farmakokinetyka nieliniowa Cechy charakterystyczne

- **szybkość procesów** ADME zmienia się w sposób **nieliniowy** wraz ze zmianą **stężenia**
- równanie **Michaelisa-Menten**

$$C\text{-stężenie} \quad \frac{dC}{dt} = \frac{V_m \cdot C}{K_m + C}$$

V_m – maksymalna szybkość procesu

K_m – stała Michaelisa, stężenie przy którym

$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_m}{2}$$

Farmakokinetyka nieliniowa Cechy charakterystyczne c.d.

- **brak** wprost **proporcjonalnej zależności** między podaną **dawką** a **stężeniem** leku obserwowanym we krwi

Farmakokinetyka nieliniowa

Cechy charakterystyczne c.d.

- **brak stałości** w wartościach parametrów farmakokinetycznych dotyczących procesów ADME
 - niewielkie **zmiany dawki** mogą spowodować nieproporcjonalne, trudne do przewidzenia zmiany stężenia leku we krwi
-

Charakterystyka procesów przebiegających według kinetyki nieliniowej

- szybkość procesów eliminacji nie jest proporcjonalna do stężenia leku
 - $t_{1/2}$ ulega wydłużeniu wraz ze wzrostem dawki
 - AUC i stężenie w stanie stacjonarnym nie są proporcjonalne do ilości leku
-

Przyczyny nieliniowości procesów

- wysycenie enzymów lub nośników transportu aktywnego leków
 - mała rozpuszczalność substancji czynnej
 - zmiana pH środowiska
-

Przyczyny nieliniowości procesów

- wysycenie miejsc wiążących lek z białkami osocza przez inne równocześnie podane leki
 - wysycenie enzymów metabolizujących lek
-