

# **Farmakokinetika**

# Čo je to farmakokinetika

- Štúdium osudu liečiva v organizme.
- Chápanie toho, čo robí telo lieku (s liekom).
- Využívanie monitorovania hladín liečiv (Therapeutic Drug Monitoring - TDM) na individualizáciu farmakoterapie.

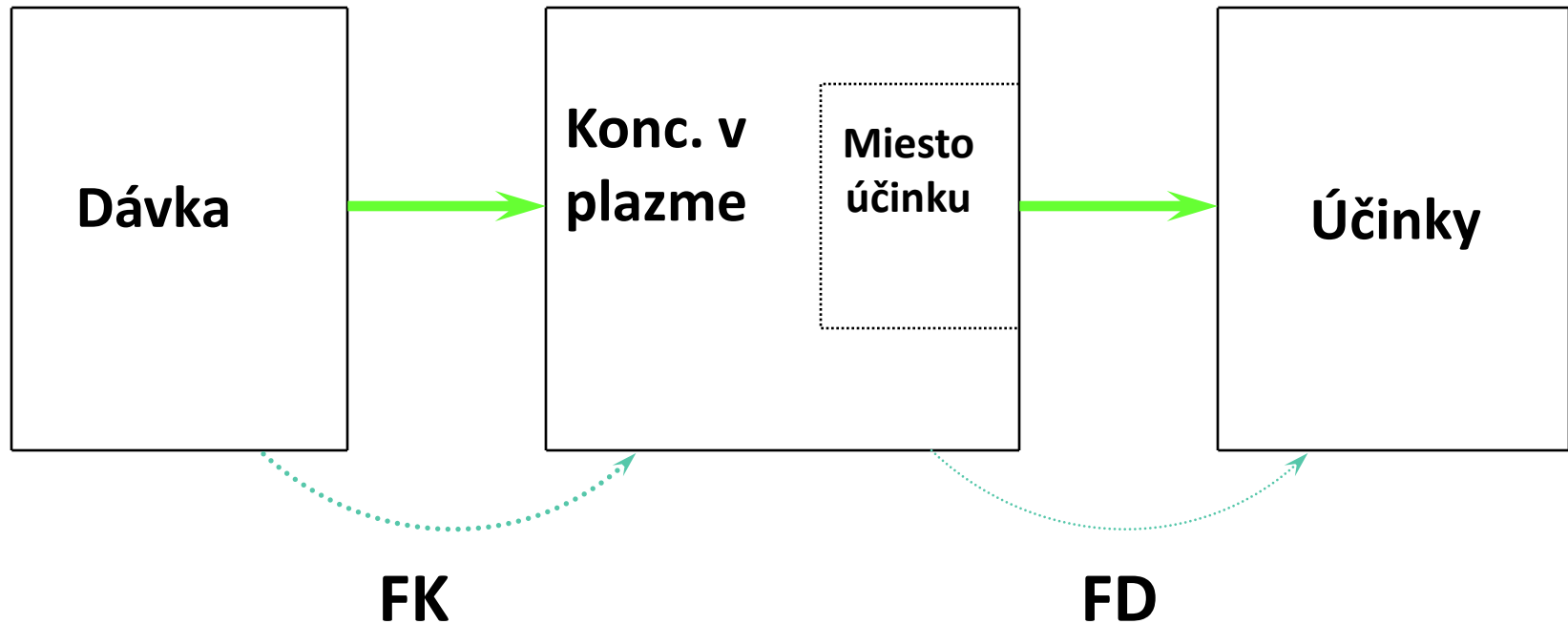
# Stručný obsah

- Fázy osudu liečiv v organizme
- Definovanie pojmov
  - klírens,  $K$ , polčas, distribučný objem
- Monitorovanie hladín liečiv
- Farmakokinetické liekové interakcie

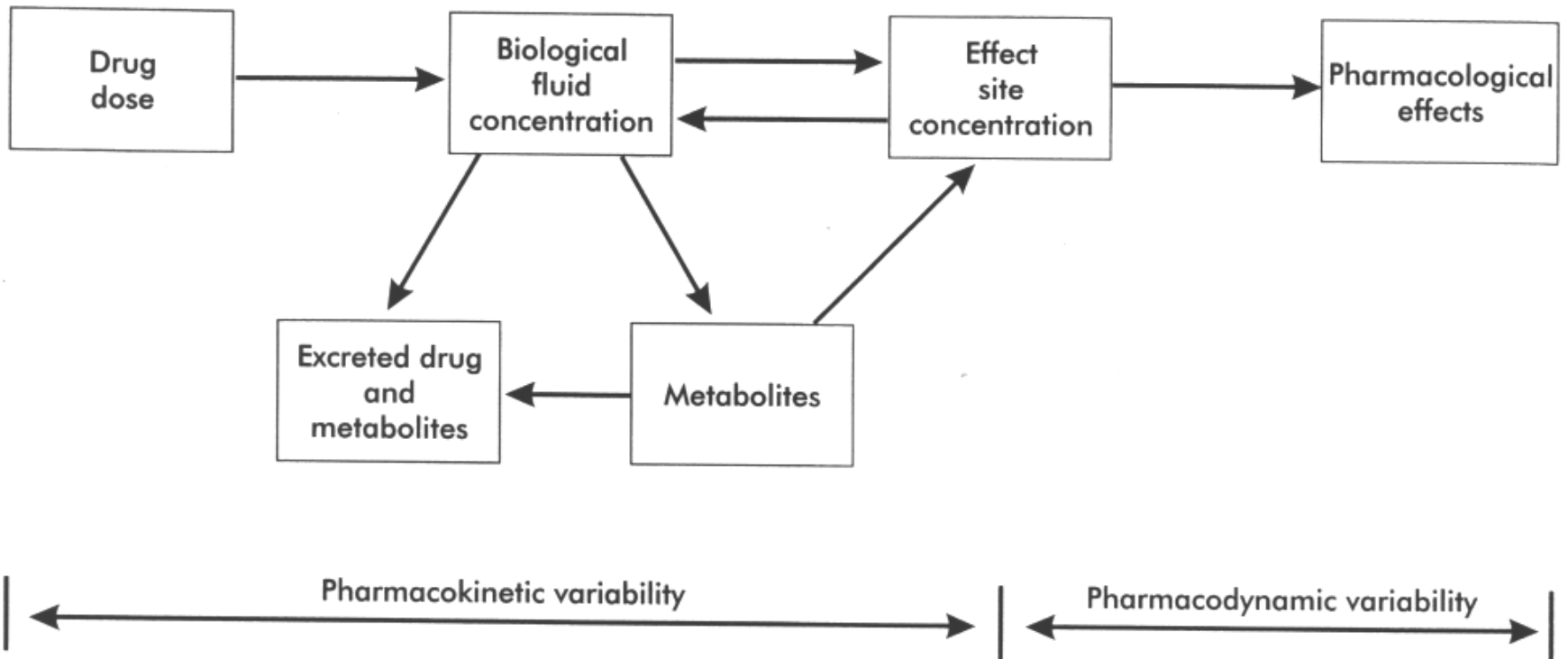
# Farmakokinetika (FK) & farmakodynamika (FD)

- FK – čo robí organizmus lieku?
  - Absorpcia, distribúcia, metabolizmus, exkrécia (ADME)
- FD – čo robí liek organizmu?
  - Koncentrácia lieku v mieste pôsobenia alebo v plazme je vo vzťahu k veľkosti účinku

# Farmakokinetika (FK) & farmakodynamika (FD)



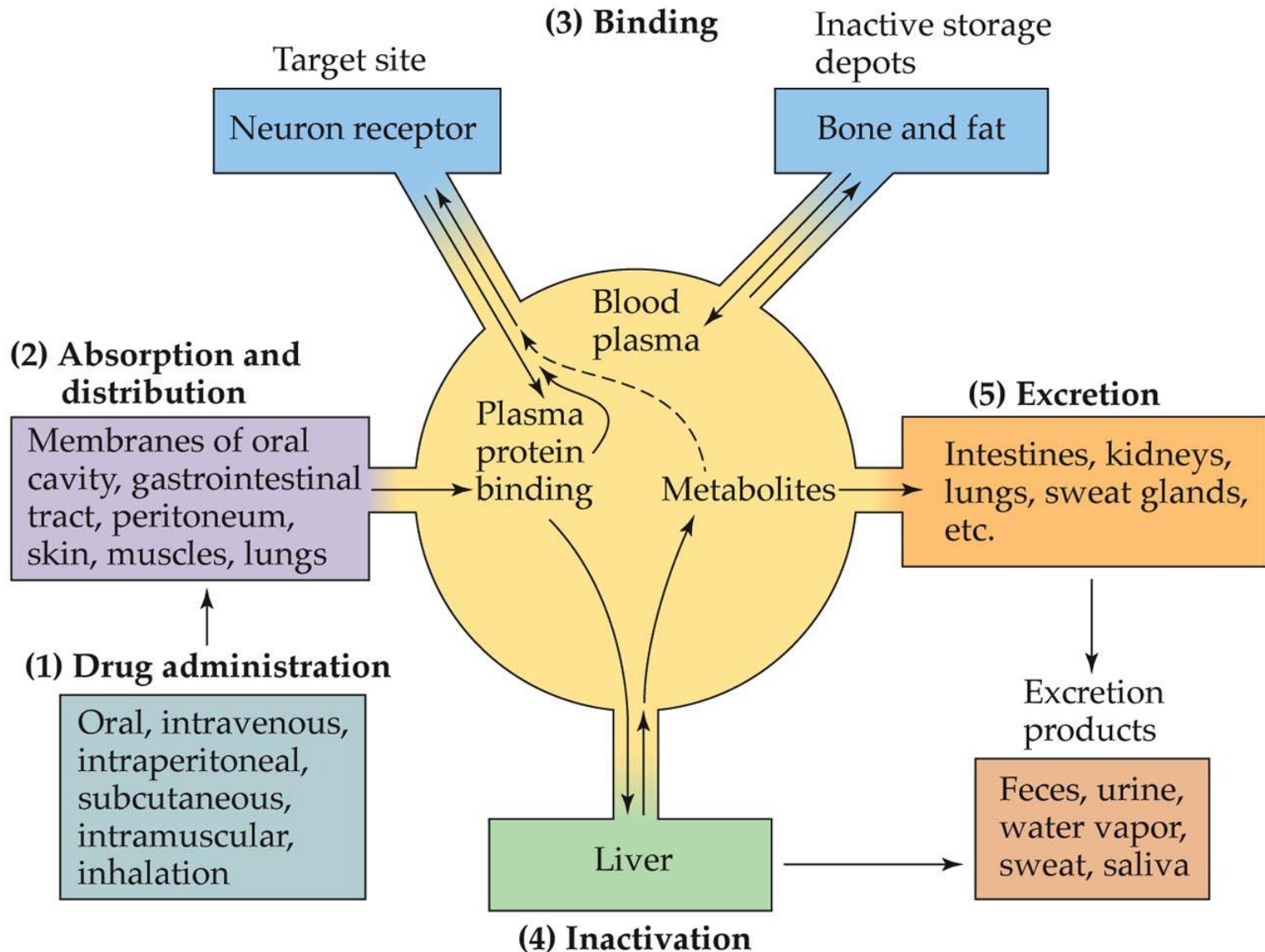
# Prehľad



# Farmakokinetika

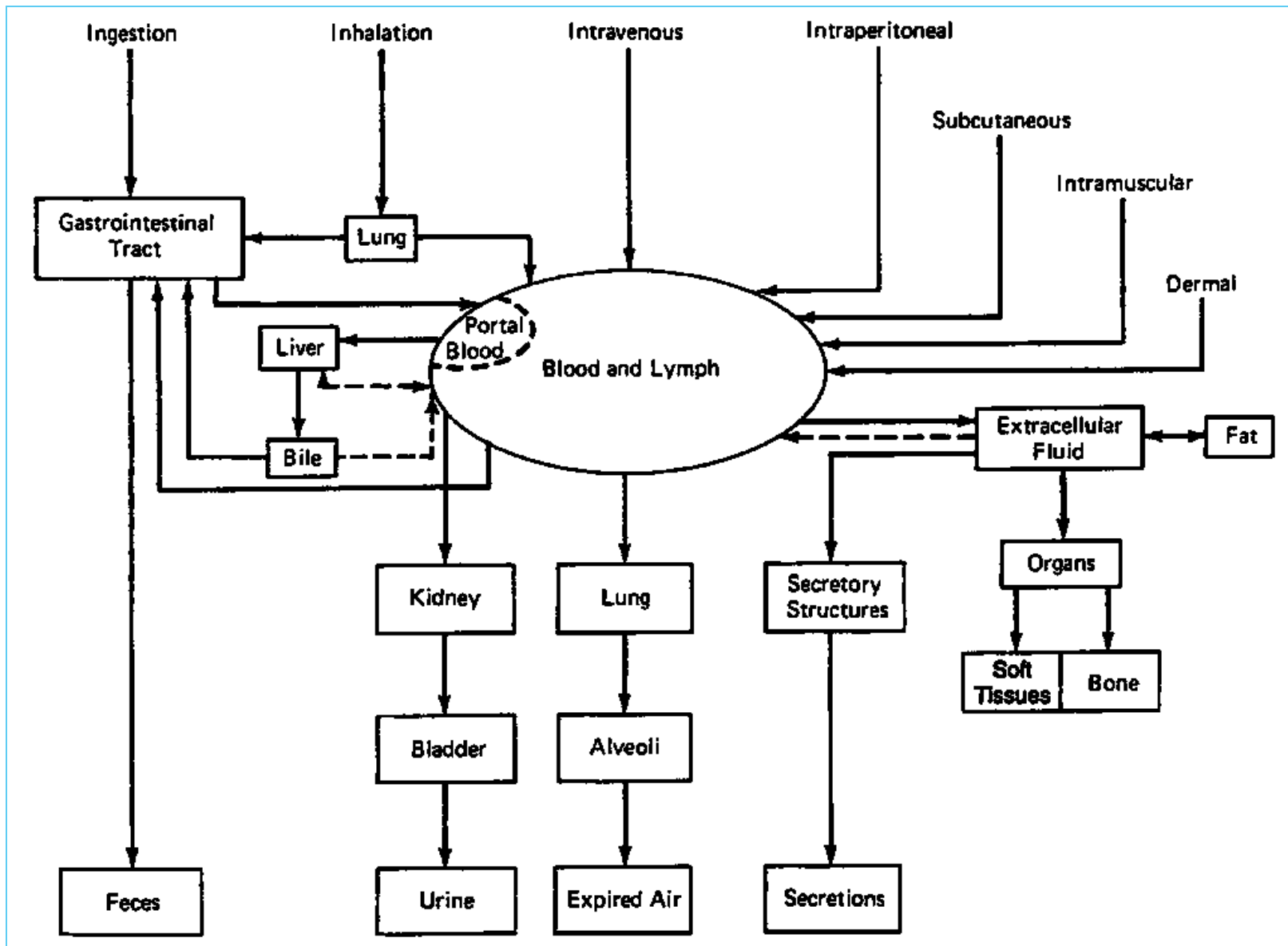
- Molekuly lieku interagujú s cieľovými miestami účinku napr. v nervovom systéme
  - Liek sa musí absorbovať do krvného obehu a následne preniesť k miestu účinku
- **Farmakokinetika** je štúdium o absorpcii, distribúcii v tele a eliminácii lieku v určitom čase.
  - Absorpcia závisí od cesty podania
  - Distribúcia závisí od rozpustnosti molekuly liečiva v tuku (aby prenikala cez membránu) a od rozsahu väzby lieku na plazmatické bielkoviny (albumín)
  - Metabolizmus
  - Exkrécia zahŕňa vylučovanie do moču, ale aj do žlče; niekedy sa elimináciou označuje exkrécia aj metabolizácia (inaktivácia pečeňovými enzýmami)

# Farmakokinetika





# Osud liečiva

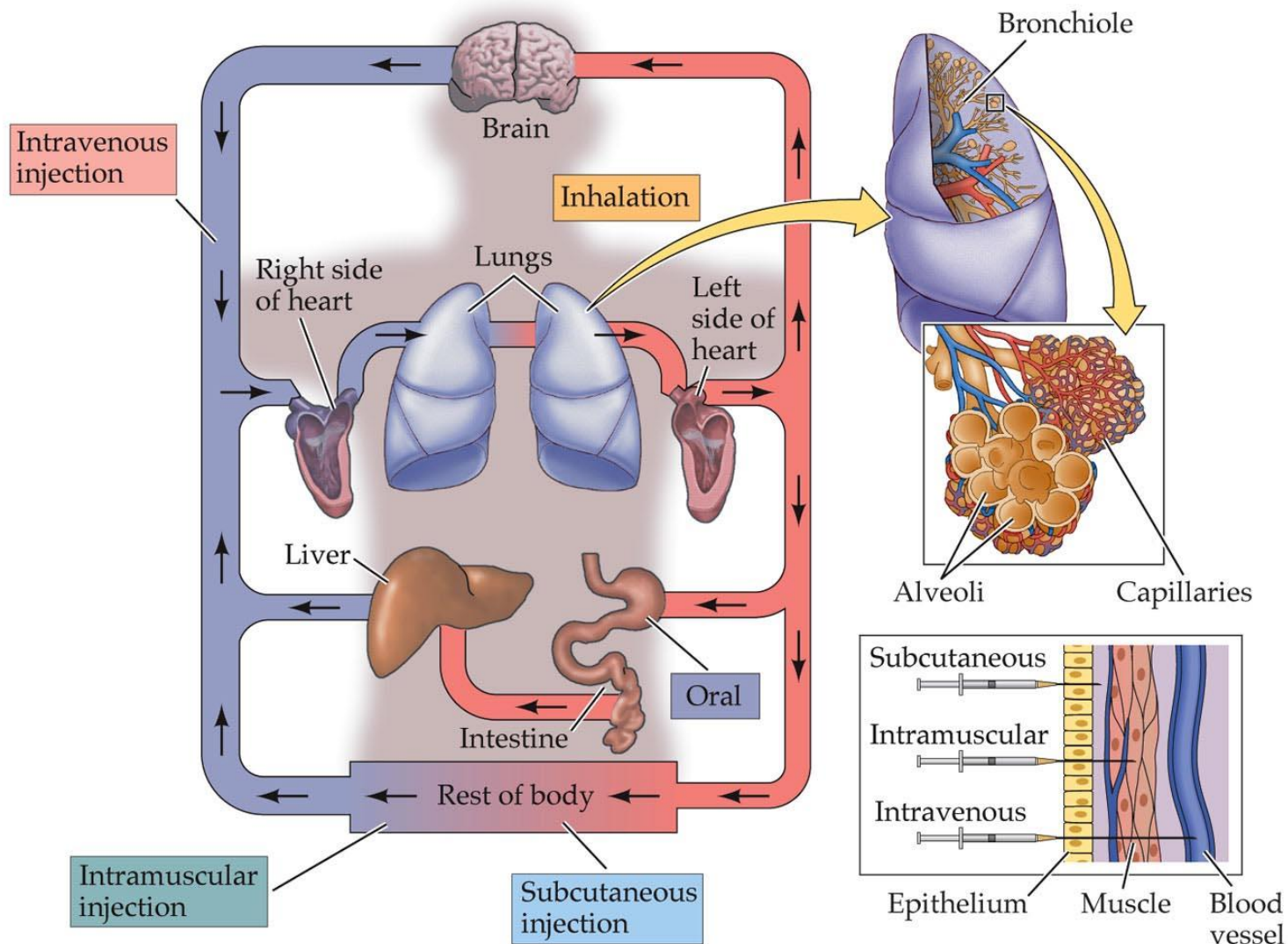


The disposition of chemicals entering the body (from C.D. Klaassen, *Casarett and Doull's Toxicology*, 5th ed., New York: McGraw-Hill, 1996).

# Cesty podania liečiva

- Cesty (spôsob) podania:
  - perorálne
  - rektálne
  - Inhalačne
  - Topicky (povrchovo)
  - Parenterálne
    - *Intravenózne*
    - *Intramuskulárne*
    - *Subkutánne*

# Cesty podania liečiv



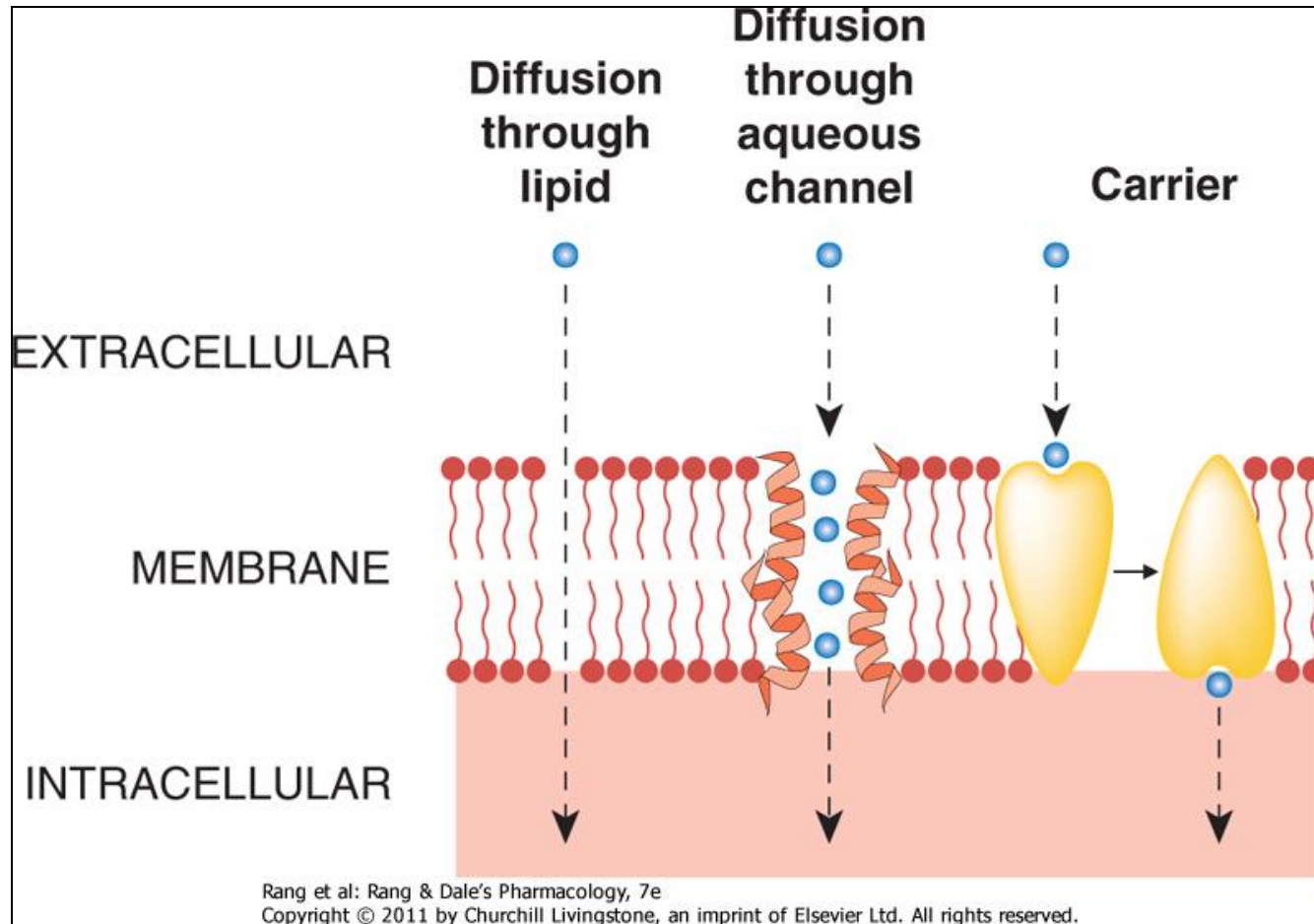
# Membrány

## Typy membrán:

- **Bunkové membrány:** bariéra je priepustná pre mnohé molekuly, ich priestupnosť je závislá na rozpustnosti v tukoch. Malé póry umožňujú prestup aj menších molekúl ako alkohol alebo voda.
- **Steny kapilár:** póry medzi bunkami sú väčšie ako väčšina molekúl, čo umožňuje ich ľahký prestup to extravaskulárneho priestoru – rozpustnosť v tukoch tu nehrá úlohu.
- **Hemato-encefalická bariéra:** poskytuje chránené prostredie pre mozog, rýchlosť transportu cez ňu je limitovaná rozpustnosťou psychoaktívnych molekúl v tuku alebo prítomnosťou špecifických prenášačov
- **Placentárna bariéra:** delí od seba dva ľudské organizmy, avšak je ľahko priestupná pre liečivá rozpustné v tukoch.

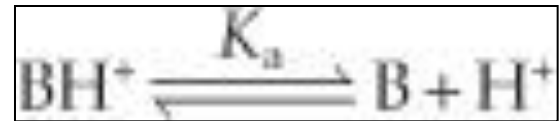
# Absorpcia

- Pohyb lieku z miesta podania do krvného obehu
- Rôzne spôsoby prestupu malých molekúl cez membránu:
  - Difúzia cez lipidovú membránu
  - Difúzia cez vodné póry (akvaporíny)
  - Prenášače iónov alebo iné transportéry
  - Pinocytóza

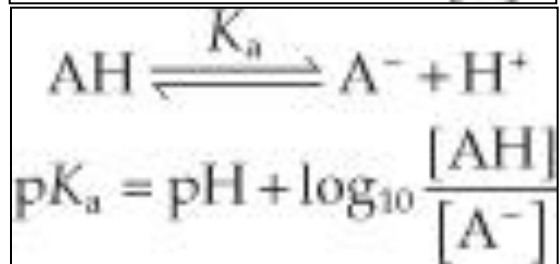


# Pasívne transportné mechanizmy

- Nevyžadujú energiu
- Veľkosť častíc
- Rozpustnosť v tukoch
- Stupeň ionizácie

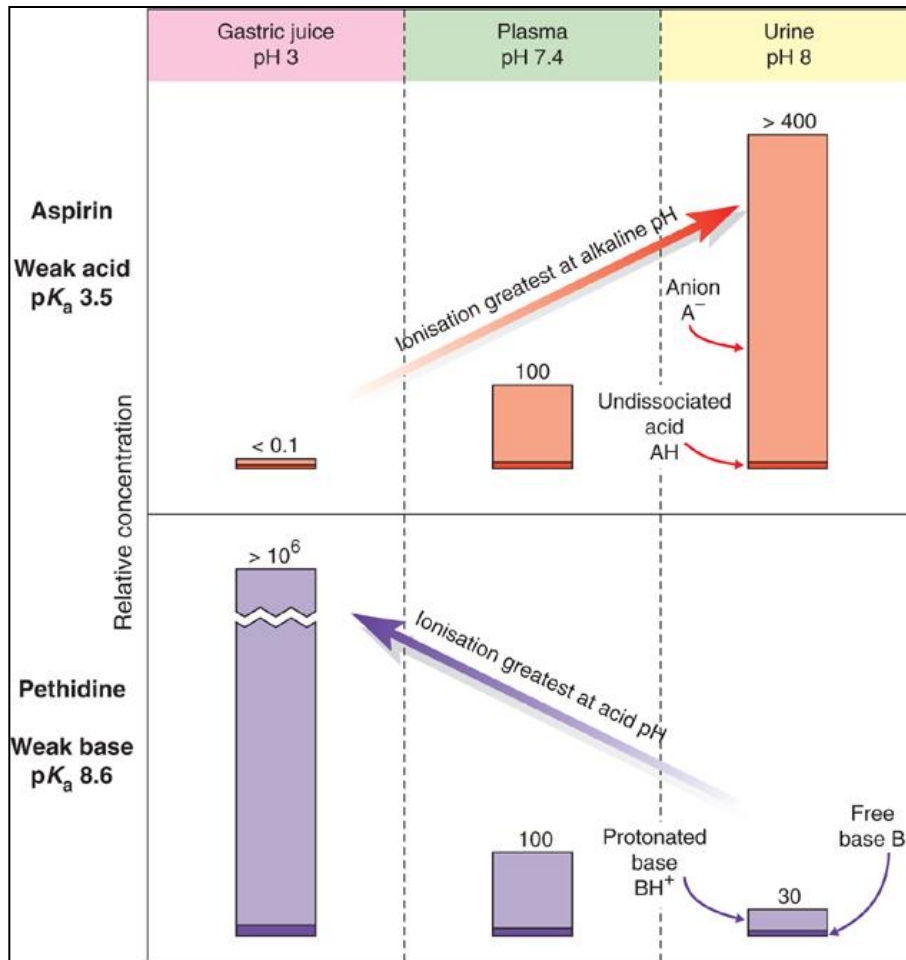


$$\text{p}K_a = \text{pH} + \log_{10} \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$

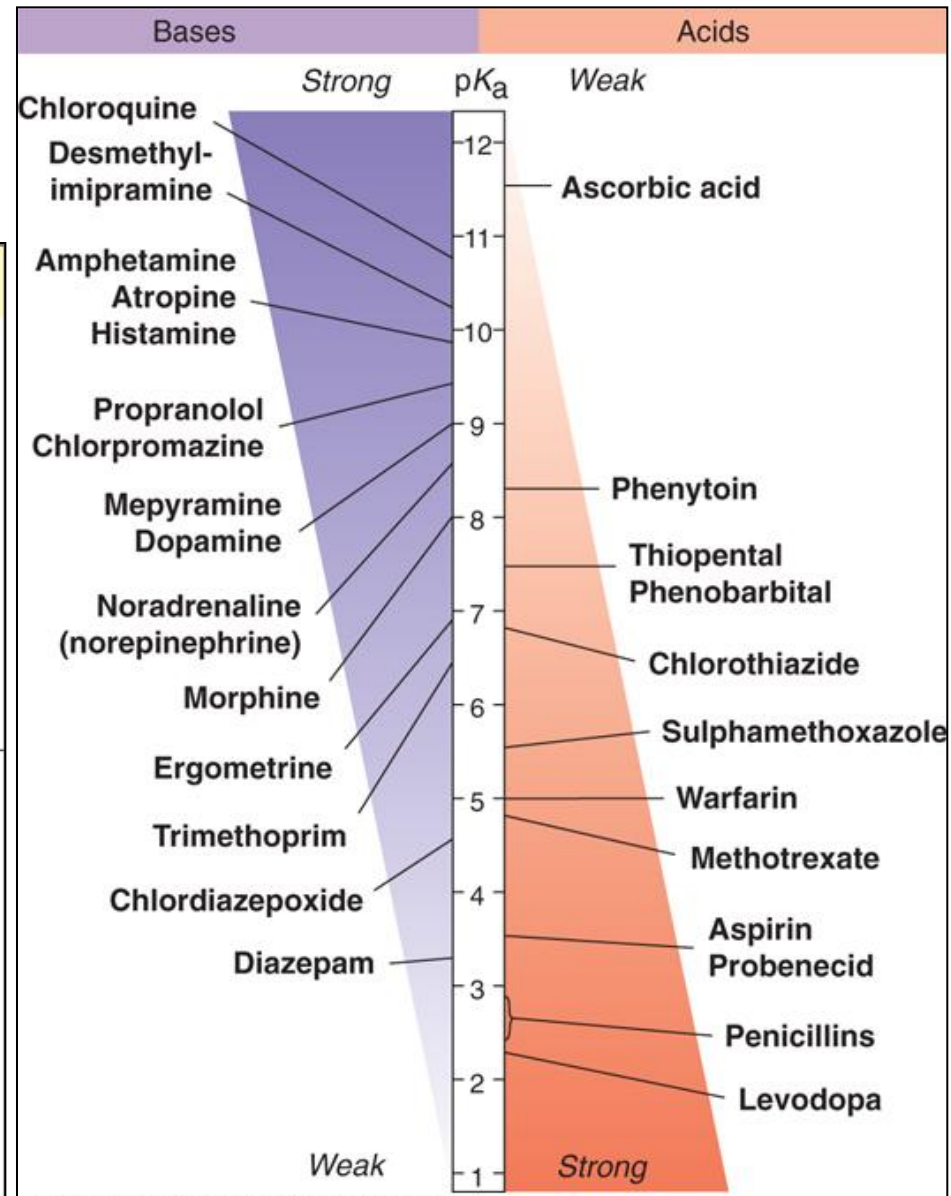


$$\text{p}K_a = \text{pH} + \log_{10} \frac{[\text{AH}]}{[\text{A}^-]}$$

# pH delenie



Rang et al: Rang & Dale's Pharmacology, 7e  
Copyright © 2011 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd. All rights reserved.



Rang et al: Rang & Dale's Pharmacology, 7e  
Copyright © 2011 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd. All rights reserved.



# Rovnovážny stav

**Ionizovaná forma**



**neionizovaná forma**



slabá penetrácia



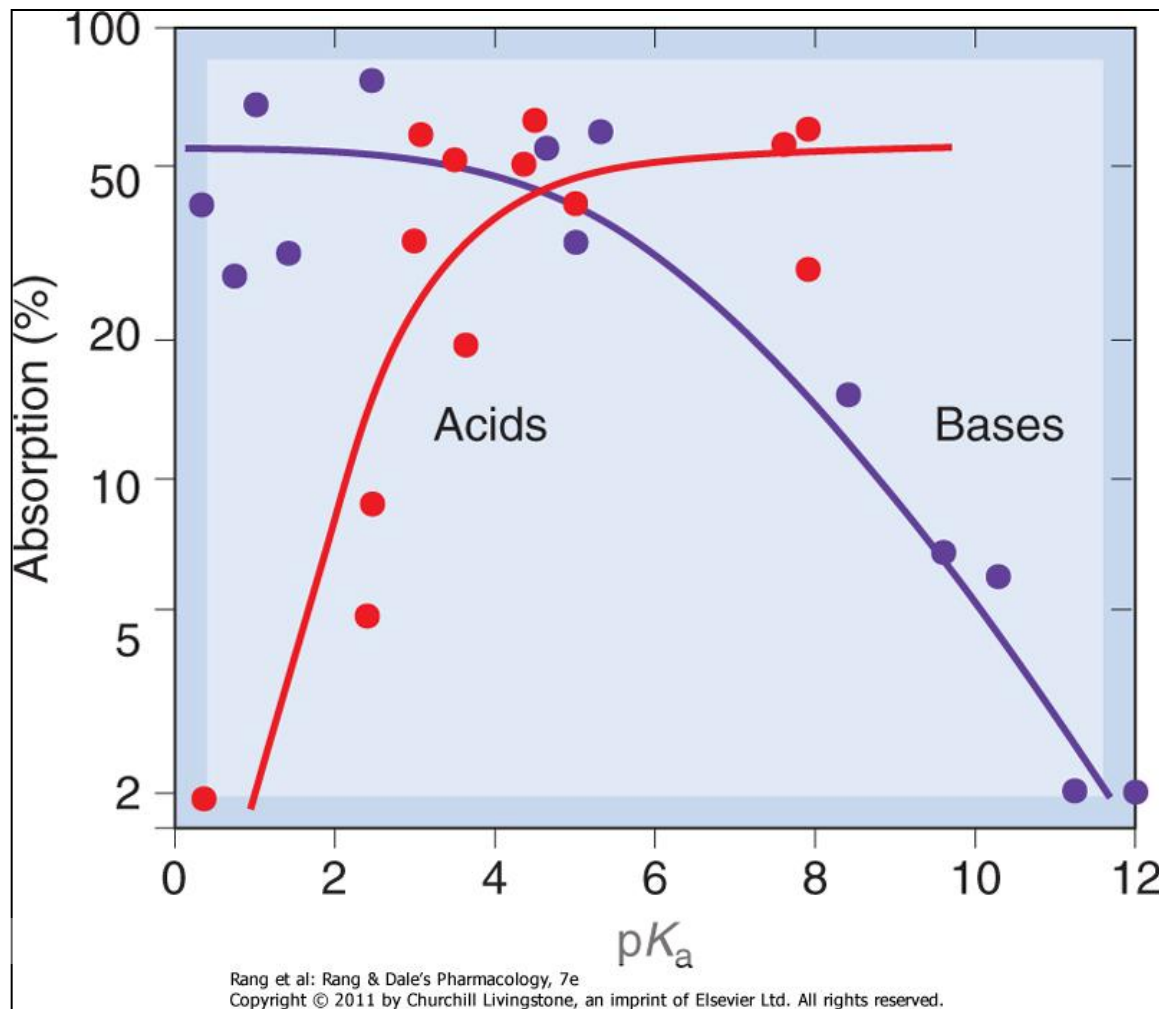
rýchla resorpcia

# Zmeny pH a absorpcie

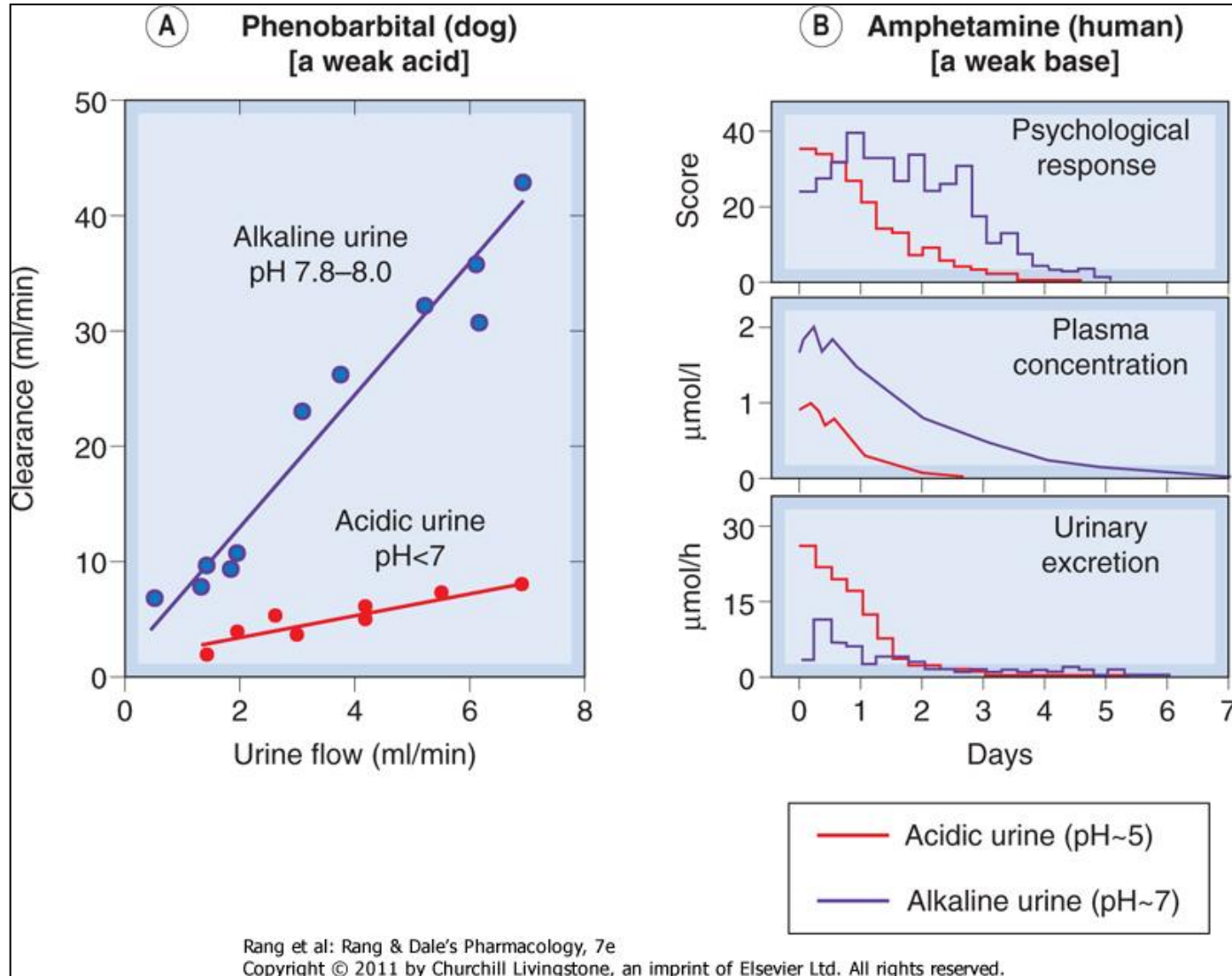
↓ pH	- ↓ disociácia kyselín	- ↑ resorpcia
	- ↑ disociácia zásad	- ↓ resorpcia
↑ pH	- ↓ disociácia zásad	- ↑ resorpcia
	- ↑ disociácia kyselín	- ↓ resorpcia

- ! interakcie
- Praktické využitie – pH moču
- Kyslé látky sú lepšie absorbované z kyslého prostredia
- Zásadité látky sú lepšie absorbované zo zásaditého prostredia

# Absorpcia kyslých a bázických liečiv z čreva ako funkcia $pK_a$



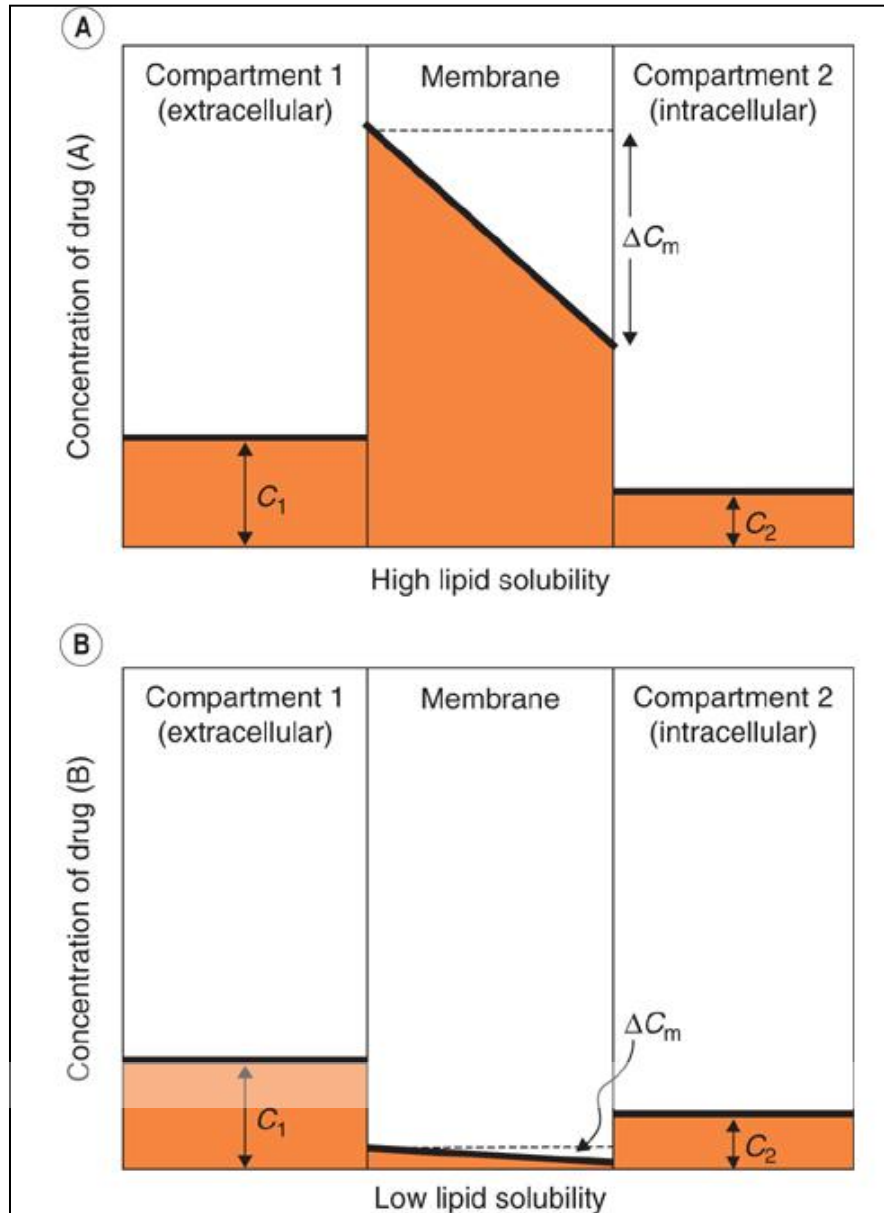
# Pôsobenie močového pH na extrakciu lieku



# Význam delenia na základe pH:

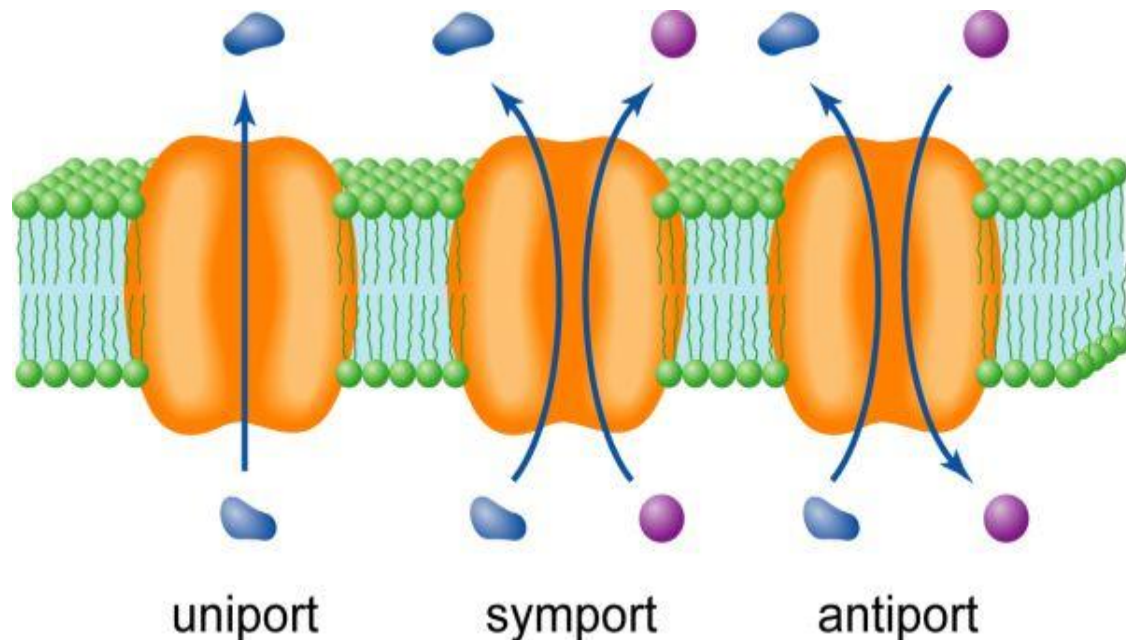
- Okyslenie moču zrýchli vylučovanie slabých zásad a spomalí vylučovanie slabých kyselín (alkalizácia spôsobí opak)
- Zvýšenie plazmatického pH (pridaním  $\text{NaHCO}_3$ ) spôsobí prestup slabých kyselín (napr. ASA) z mozgu do plazmy; zníženie plazmatického pH (pridaním acetazolamidu – inhibítor karboanhydrázy) spôsobí hromadenie slabých kyselín v mozgu a zvyšovanie toxicity

# Význam rozpustnosti v tukoch pri prestupe cez membrány



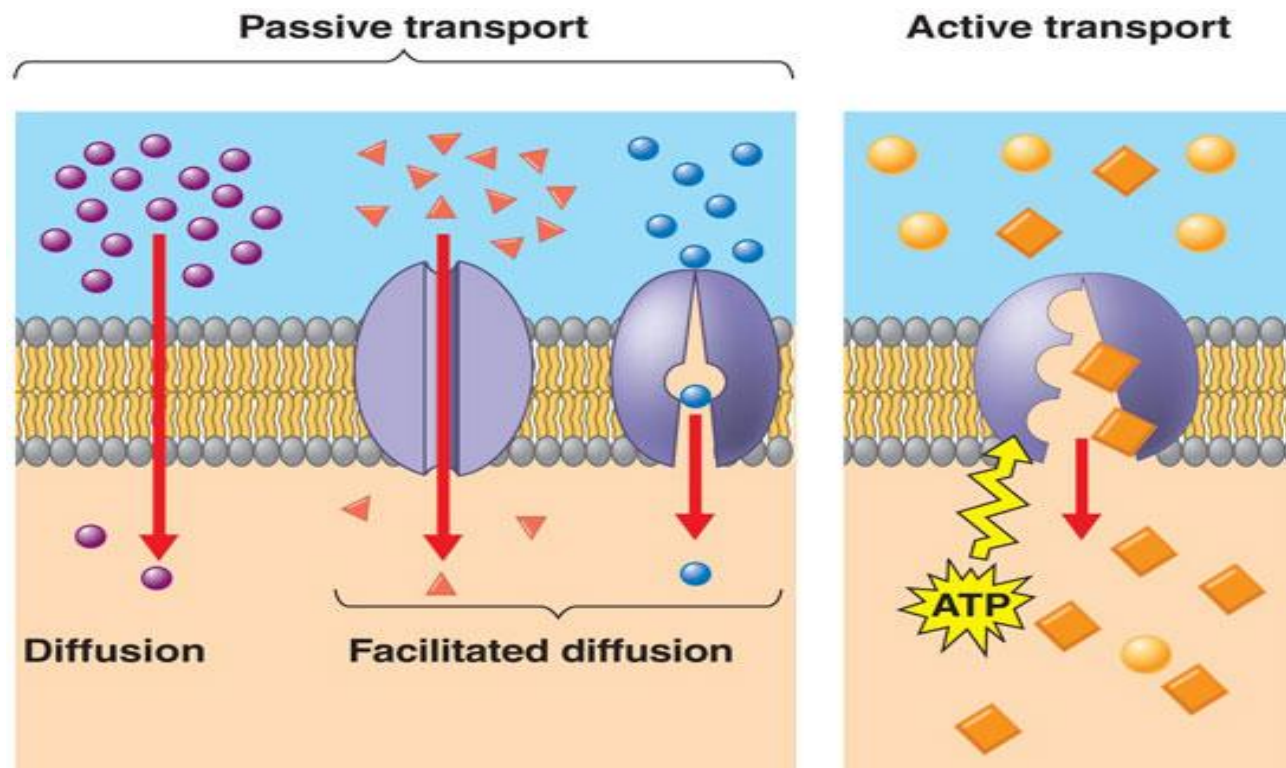
# Facilitované transportné mechanizmy

- Nie proti koncentračnému gradientu
- Špecifické transportéry (membránové proteíny)
  - transportéry
  - iónové kanály

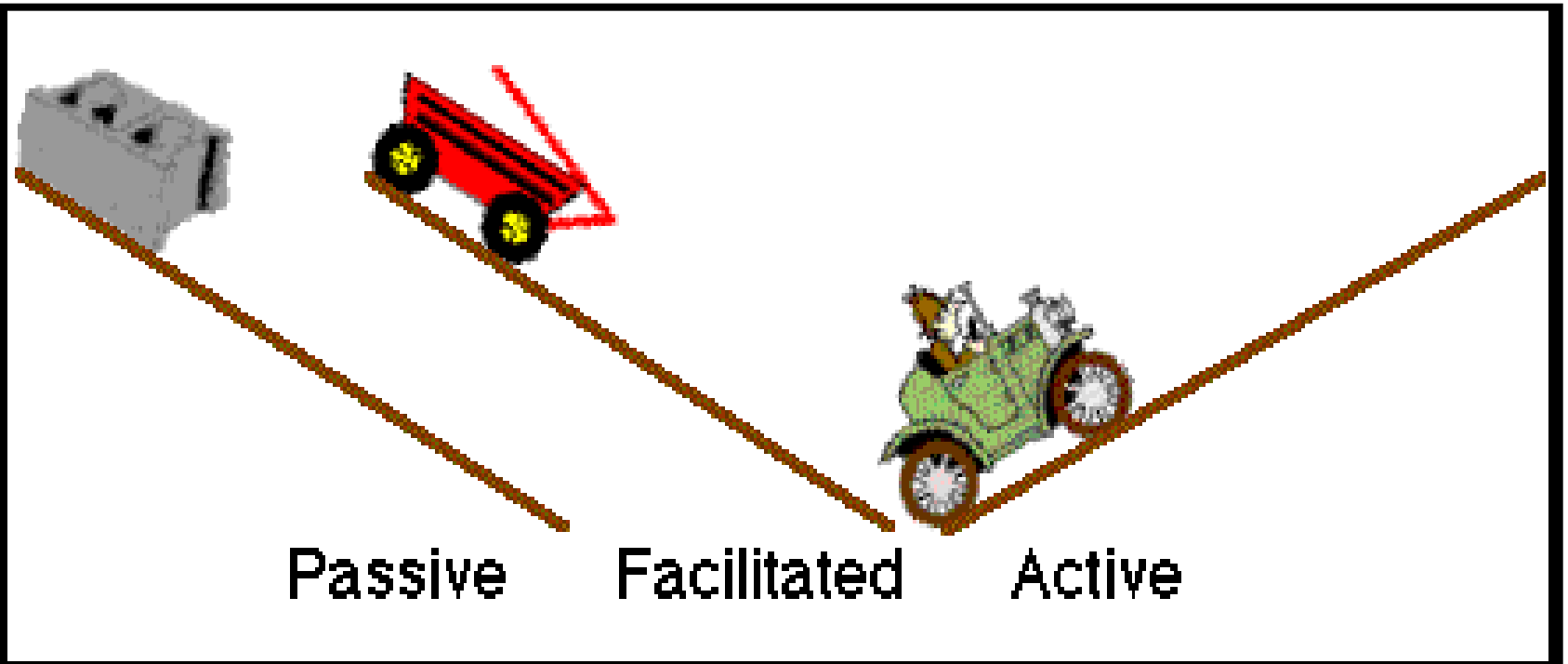


# Aktívne transportné mechanizmy

- Proti koncentračnému gradientu
- Potreba energie (ATP-závislé)
- Transport sprostredkovaný prenášačmi





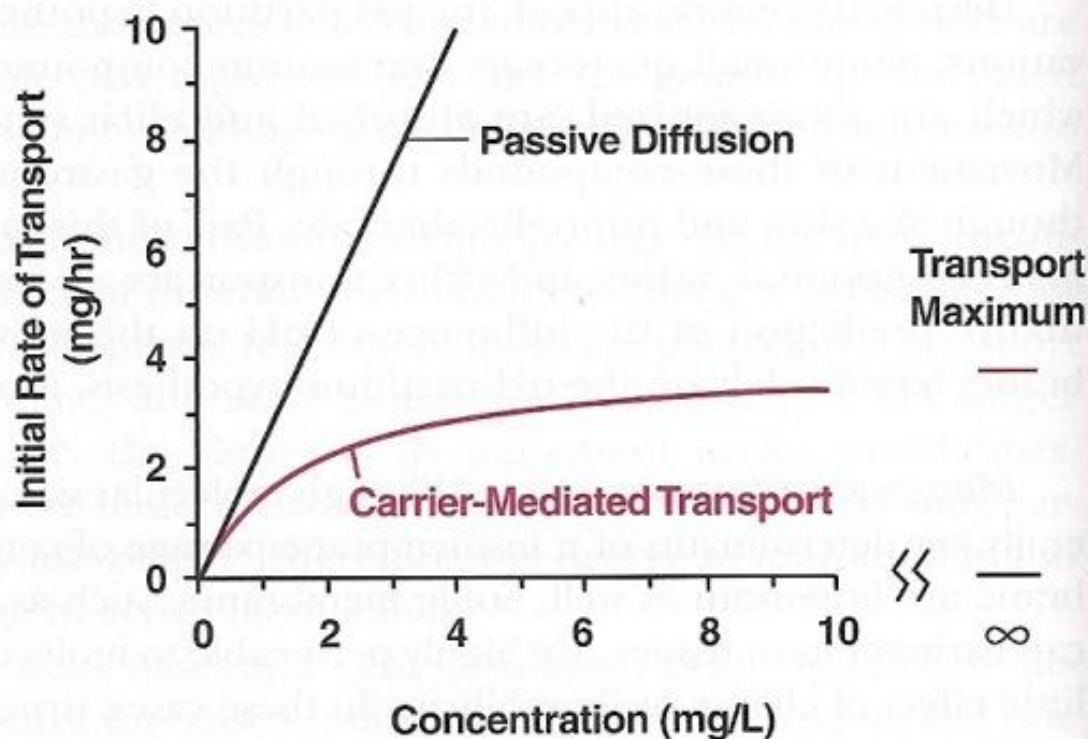


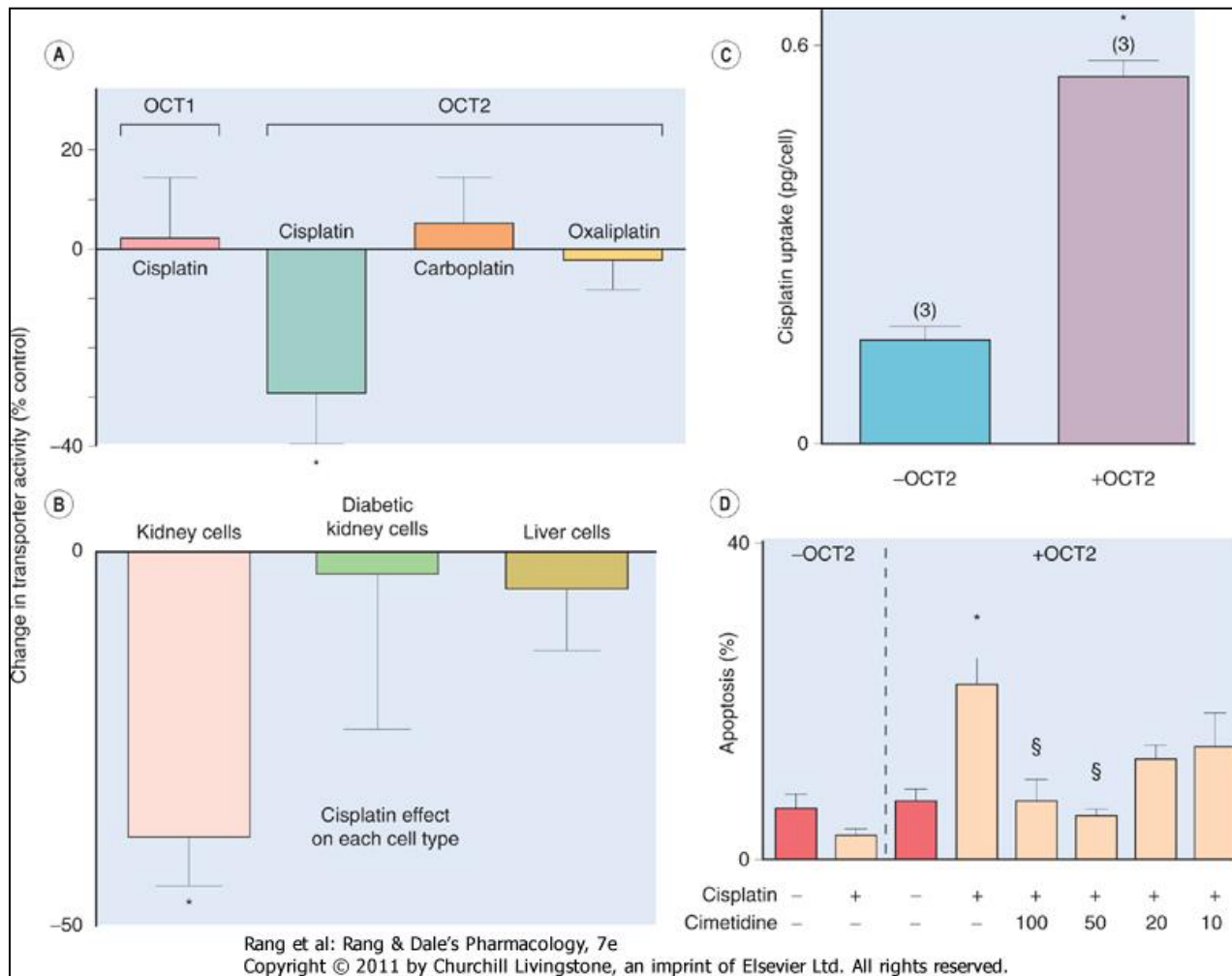
# Transport sprostredkovaný prenášačmi

- **SLC – solute carrier (SLC) transporters**
  - pasívne
  - OCT, OAT
    - Význam pri BBB, GIT, renálne tubuly, biliárny trakt, placenta
  - Facilitovaná difúzia
- **ATP-binding cassette (ABC) transporters**
  - Aktívny transport, influxné alebo efluxné transportéry
  - P-glykoproteínové (P-gp) transportéry
  - Zodpovedné za polyrezistenciu na rakovinových buniek
    - Význam pri renálnych tubuloch, žľčové kanáliky, astrocytárne nôžky v mikrocievach mozgu, GIT

# Pasívny a aktívny transport

**FIGURE 4-6.** Initial rate of drug transport is plotted against the concentration of drug placed on one side of a membrane. With passive diffusion, the rate of transport increases linearly with concentration. With carrier-mediated transport, the rate of transport approaches a limiting value at high concentrations, the transport maximum.





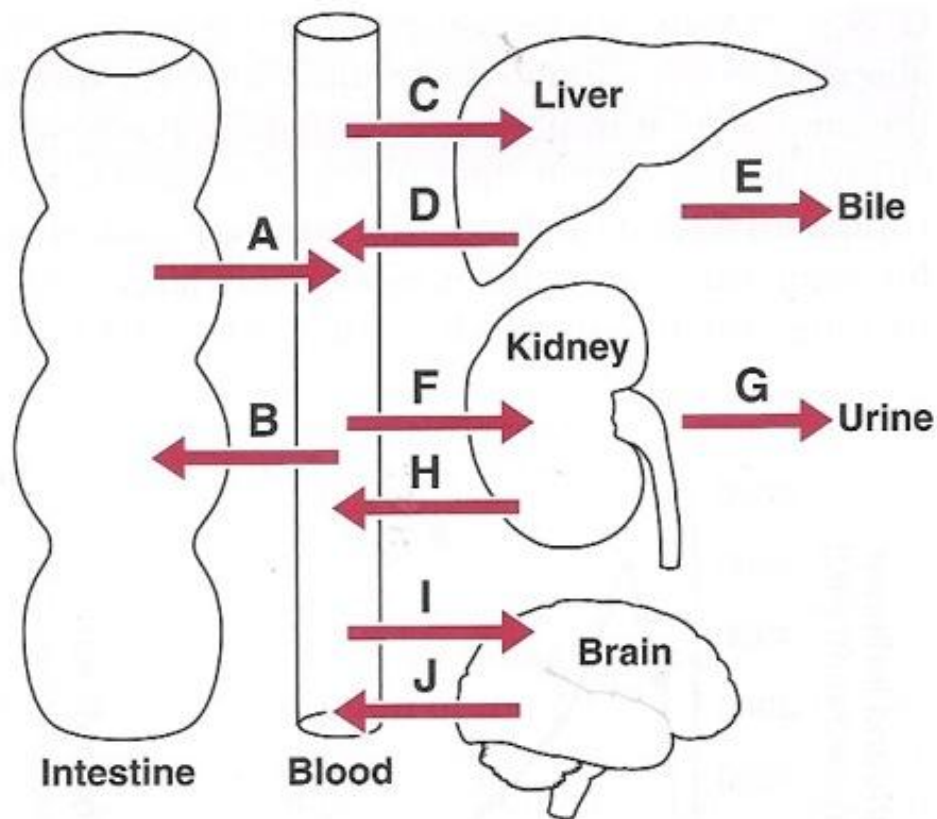
A – bunkové línie  
B – účinok cisplatiny  
C – akumulácia cisplatiny  
D – prevencia apoptózy cimetidínom

- Ľudský organický kationový transportér 2 (OCT2) sprostredkúva toxicitu cisplatiny
  - OCT2 – obličky, OCT1 - pečeň

# Zastúpenie rôznych prenášačov

Key	Process	Example Transporter
A	Intestinal Uptake	OATPs
B	Intestinal Efflux	MDR1*, BCRP
C	Hepatic Uptake	OATPs
D	Hepatic Efflux	MRP3
E	Biliary Secretion	MDR1, MRP2
F	Renal Uptake	OAT3
G	Renal Secretion	MDR1, MRP2
H	Renal Reabsorption	SVCT1
I	Brain Uptake	LAT1
J	Brain Efflux	MDR1, BCRP

\*Commonly called P-glycoprotein



**FIGURE 4-8.** Selected transporters involved in intestinal absorption and in disposition of drugs within the liver, kidney, and brain. The names of these transporters and their general transport function within each of these tissues are identified.

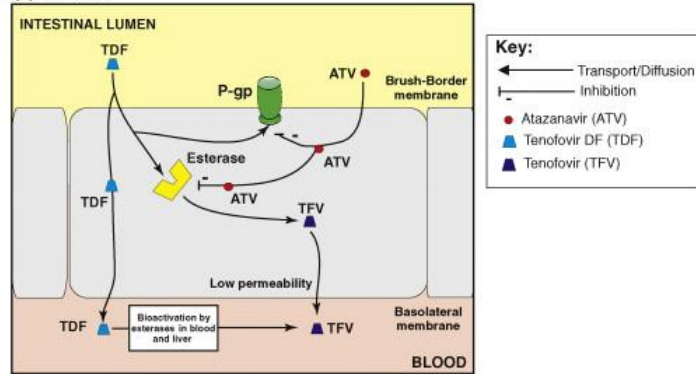
**TABLE 4-2 Human Liver and Kidney Transporters Important in Drug Disposition**

<b>Gene Symbol</b>	<b>Protein Name</b>	<b>Full Protein Name</b>	<b>Representative Substrates</b>
<b>Influx transporters</b>			
SLC22A1	OCT1	Organic cation transporter 1	Metformin, oxaliplatin
SLC22A2	OCT2	Organic cation transporter 2	Metformin, amantadine
SLC22A4	OCTN1	Novel organic cation transporter 1	Gabapentin
SLC22A5	OCTN2	Novel organic cation transporter 2	Carnitine
SLC22A6	OAT1	Organic anion transporter 1	Adefovir, tenofovir
SLC22A7	OAT2	Organic anion transporter 2	Ganciclovir, allopurinol
SLC22A8	OAT3	Organic anion transporter 3	Cimetidine, cefotaxime
SLC22A11	OAT4	Organic anion transporter 4	Bumetanide, ketoprofen
SLC22A12	URAT1	Urate anion exchanger 1	Uric acid, oxypurinol
SLC01A2	OATP1A2	Organic anion transporting polypeptide A	Methotrexate, fexofenadine
SLC01B1	OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide C	Pravastatin, repaglinide
SLC01B3	OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide B	Digoxin, paclitaxel
SLC02B1	OATOP2B1	Organic anion transporting polypeptide B	Atorvastatin benzylpenicillin
SLC47A1	MATE1	Multidrug and toxin extrusion 1	Cimetidine, metformin
SLC47A2	MATE2-K	Multidrug and toxin extrusion 2	Cimetidine, metformin
<b>Efflux transporters</b>			
ABCB1	P-gp	P-glycoprotein	Etoposide, imatinib
ABCB11	BSEP	Bile salt export pump	Paclitaxel
ABCC1	MRP1	Multidrug resistance-associated protein 1	Methotrexate
ABCC2	MRP2	Multidrug resistance-associated protein 2	Doxorubicin, cisplatin
ABCC3	MRP3	Multidrug resistance-associated protein 3	Etoposide, methotrexate
ABCC4	MRP4	Multidrug resistance-associated protein 4	Methotrexate
ABCC6	MRP6	Multidrug resistance-associated protein 6	Anthracyclines
ABCG2	BCRP	Breast cancer resistance protein	Mitoxantrone, doxorubicin

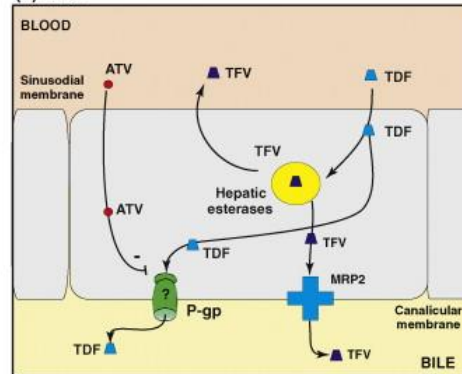
From: Cropp CD, Yee SW, Giacomini KM. Genetic variation in drug transporters in ethnic populations. Clin Pharmacol Ther 2008;84:412-416.



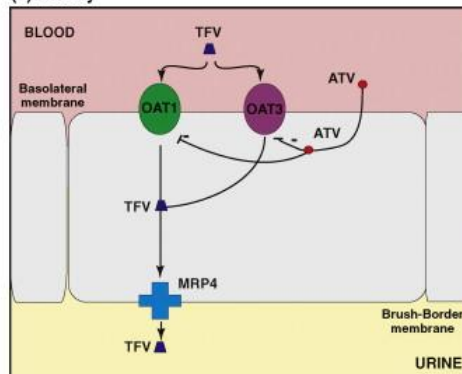
**(a) Intestine**



**(b) Liver**

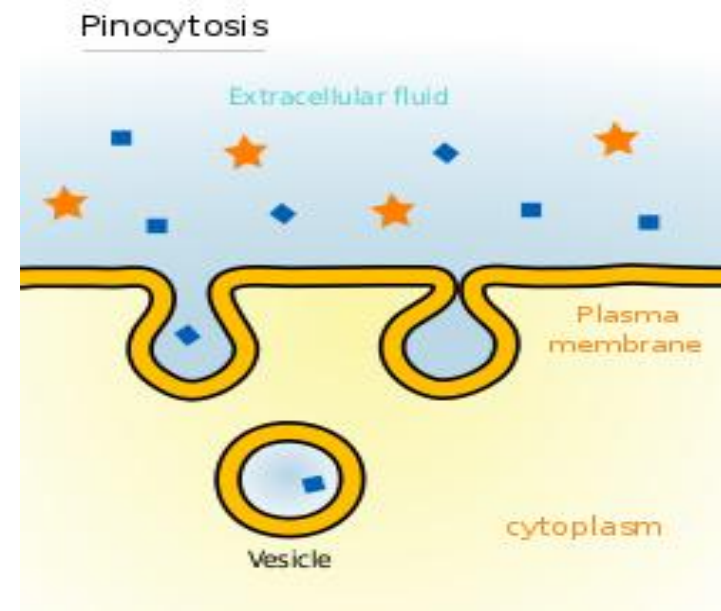


**(c) Kidney**



# Pinocytóza

- Invaginácia časti bunkovej membrány so zachytením extracelulárnych látok
- Uvoľnenie v bunke alebo exocytóza na opačnej strane bunky
- napr. prestup inzulínu cez HE bariéru

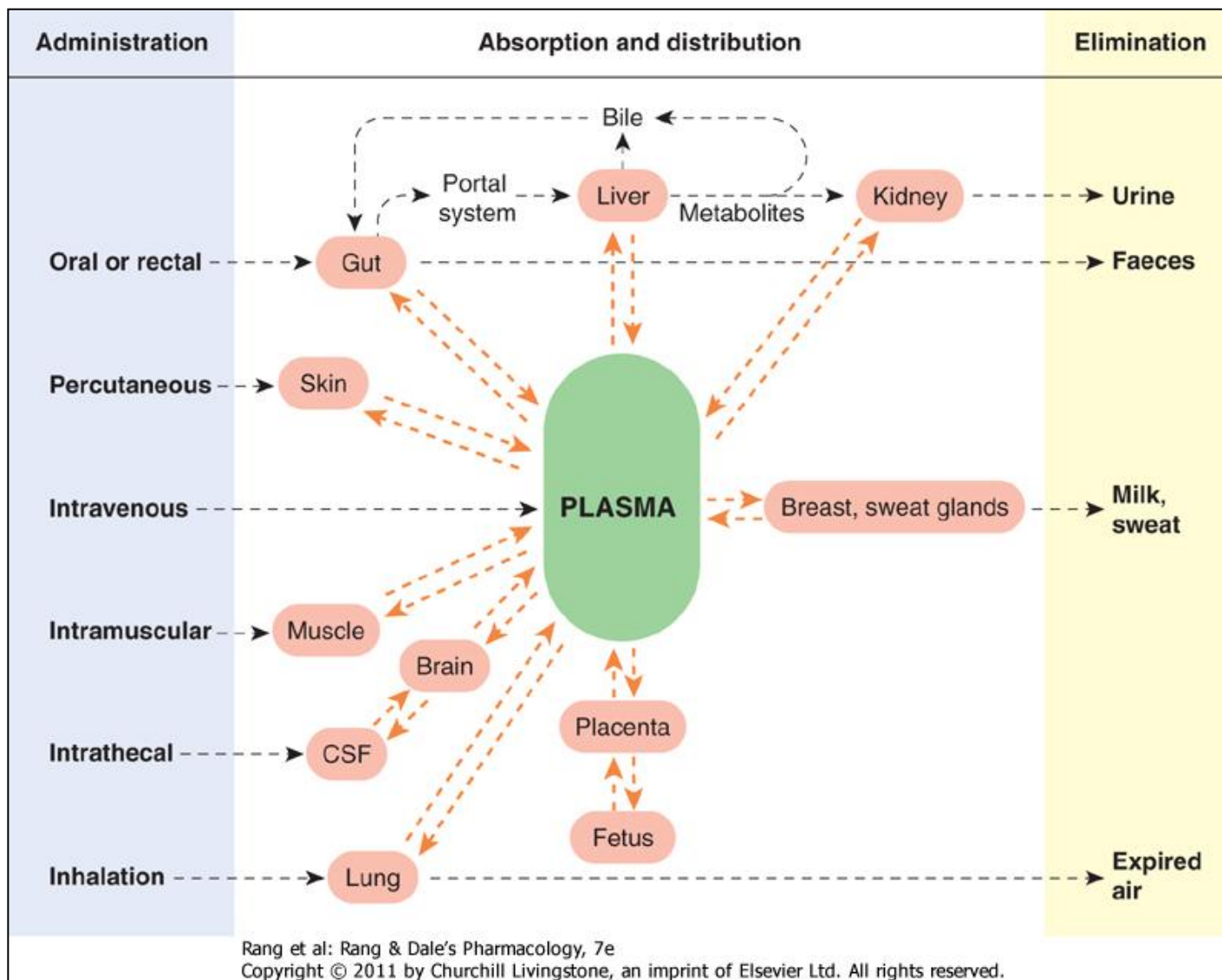




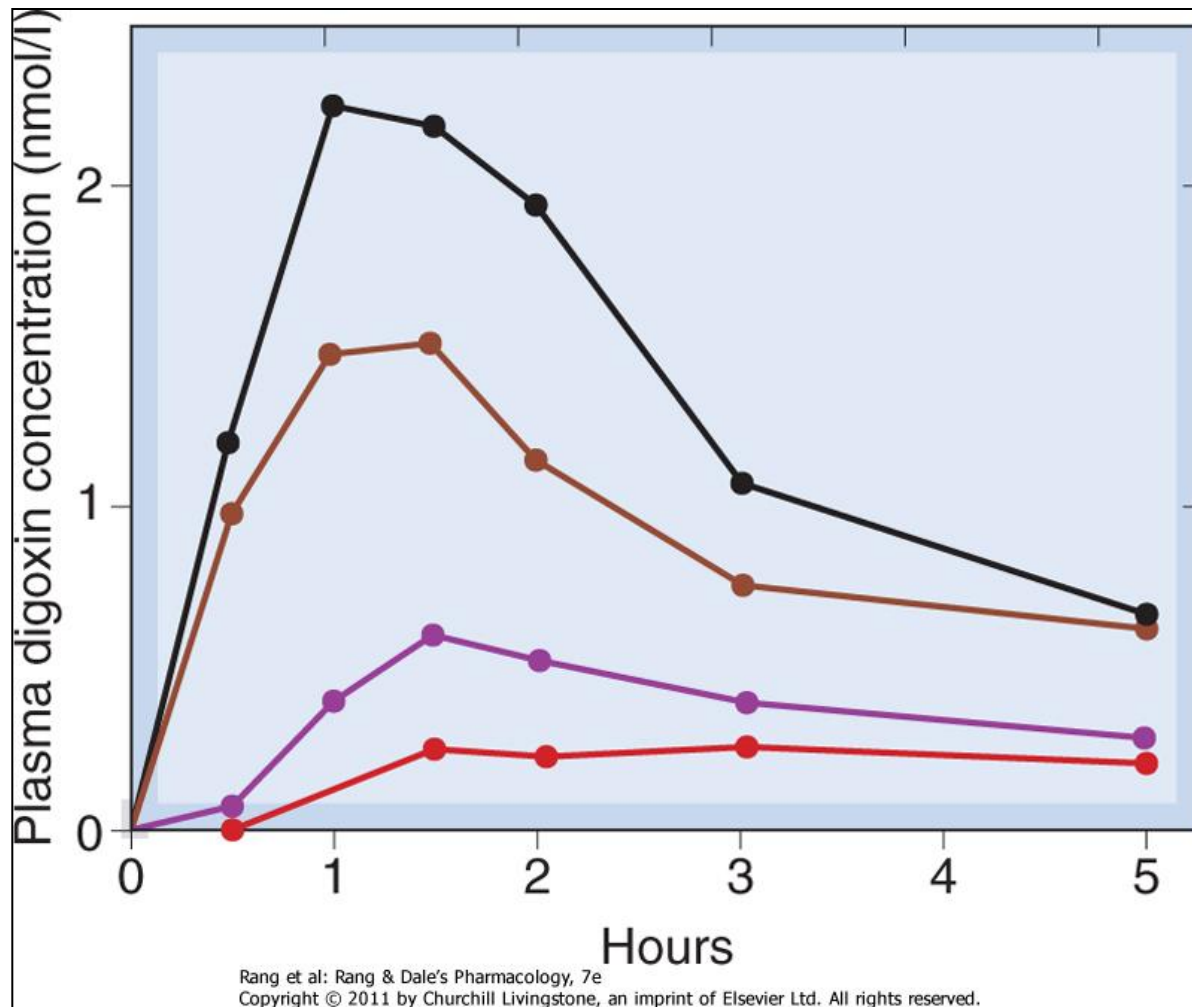
# Prestup cez intercelulárne póry

- Tkanivové bariéry
  - HE bariéra
  - Placenta
- Tesné spojenia (tight junctions)

# Absorpcia liečiv a cesty podania

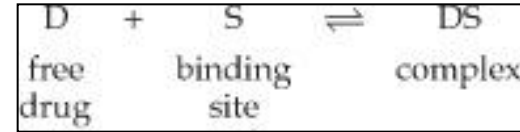
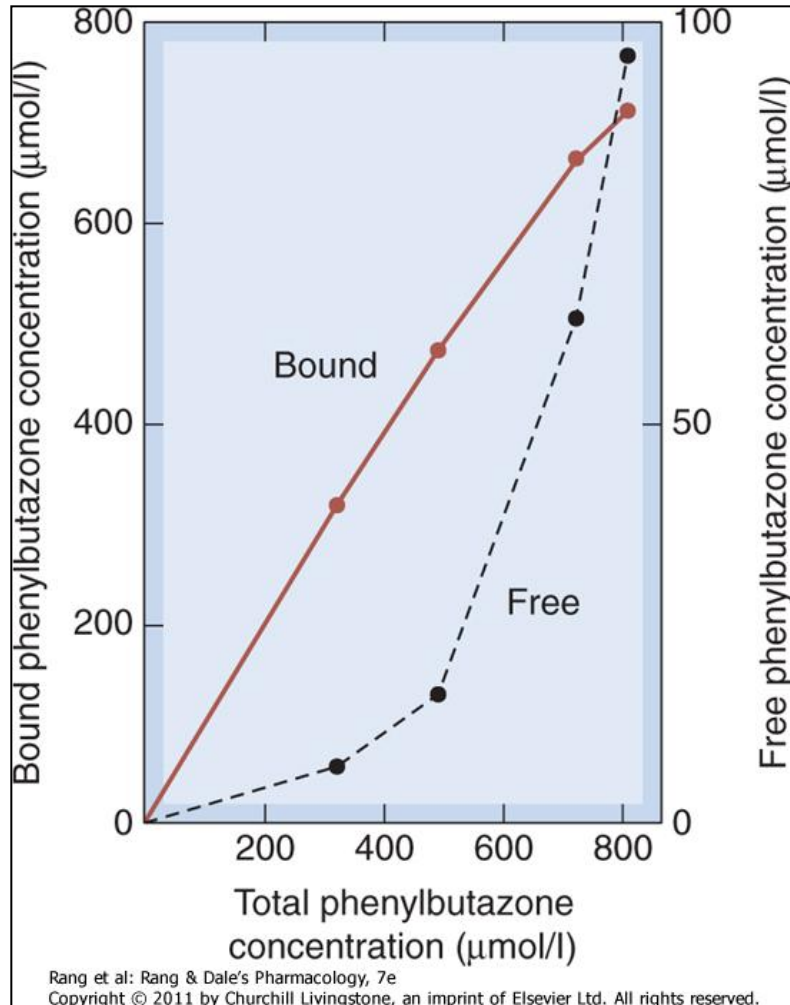


# Variabilita absorpcie z čreva pri rôznych liekových formách digoxínu



# Väzba na plazmatické bielkoviny

Väzba fenylbutazónu na plazmatické bielkoviny



- Kyslé lieky (anióny) – albumín (warfarín, NSAIDs, sulfónamidy)
- Zásadité lieky (katióny) a neutrálne molekuly – albumín (TCA, chlórpromazín), lipoproteíny, alfa-glykoproteín, beta-globulín (chinín)

# Plazmatické proteíny viažuce liečivá

- **albumín**: viaže mnohé najmä kyslé liečivá a niektoré bázické
- **$\beta$ -globulín a  $\alpha_1$  kyslý glykoproteín** viaže aj určité zásadité látky

# Viazané liečivo nemá účinok!

- **Veľkosť väzby je závislá na:**
- 1) koncentrácií voľného liečiva
- 2) koncentrácií proteínu
- 3) afinite k väzobným miestam

$$\% \text{ väzby: } \frac{[\text{viazané liečivo}]}{[\text{viazané liečivo}] + [\text{voľné liečivo}]} \times 100$$

# % väzby

- Zlyhanie obličiek, zápal, hladovanie, malnutrícia – vplyv na väzbu na bielkoviny
- Súťaž iných liekov má tiež vplyv na % väzby – interakcia na úrovni distribúcie

# Príklad

- Warfarín (antikoagulans) – väzba na proteíny je ~98%
- Po dávke 5 mg je v organizme len 0,1 mg vo voľnej forme, a teda pôsobí!
- Ak pacient zároveň užíva normálne dávky kys. acetylosalicylovej (ASA, antiagregans), ktorá okupuje cca 50% väzobných miest, ASA vytlačí warfarín natoľko, že viazaných bude len 96% warfarínu – preto bude k dispozícii na pôsobenie 0,2 mg, čo je dvojnásobok!



# Distribúcia

- Miera a rozsah je závislý na:
  - chemickej štruktúre liečiva
  - krvnom prietoku
  - ľahkosti prestupu cez membrány
  - väzbe na plazmatické bielkoviny
  - eliminačných procesoch

- Deliaci koeficient: pomer rozpustnosti lieku vo vode alebo vodnom roztoku k jeho rozpustnosti v lipofilnom, nepolárnom rozpúšťadle.
- pH a ionizácia: zachytávanie iónov

# Kompartmentový model

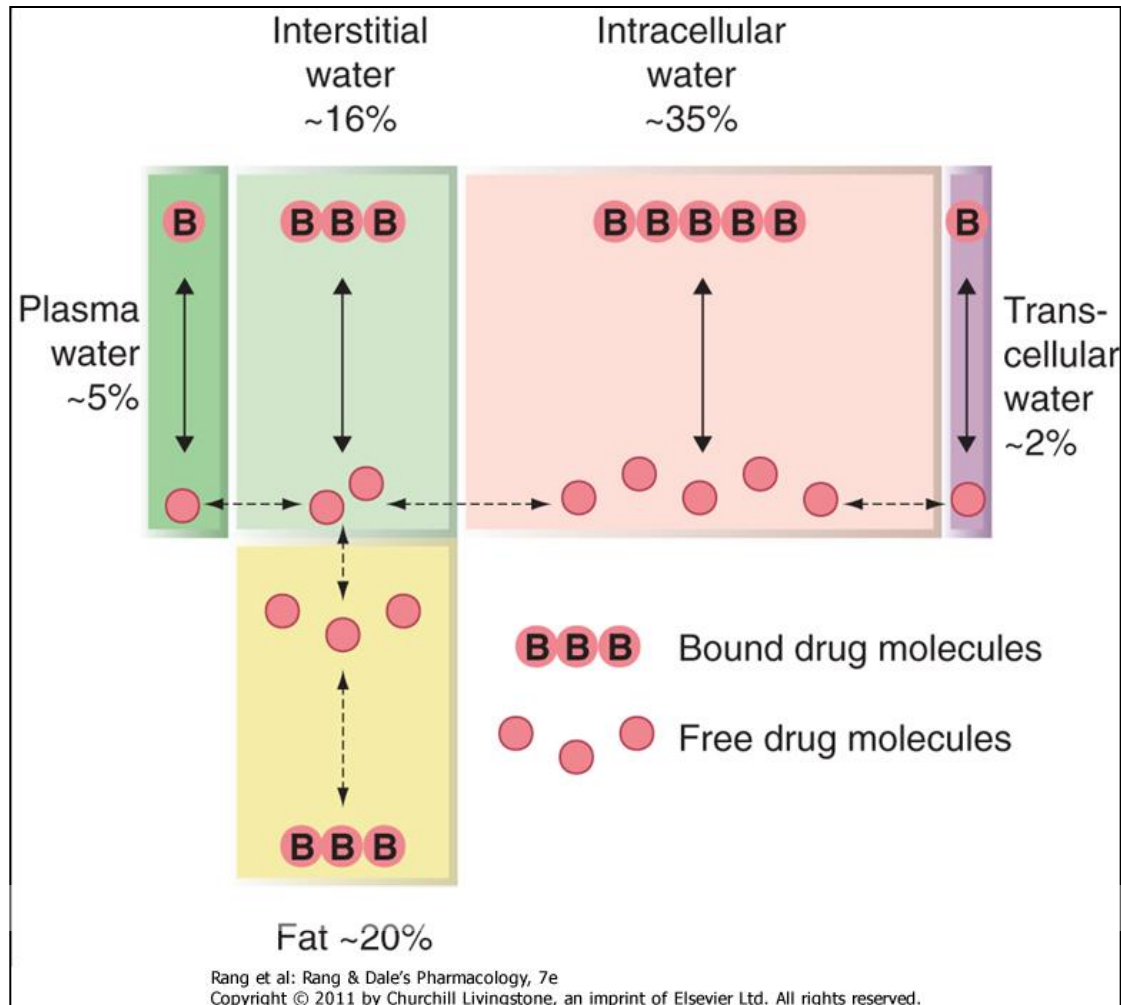
- Telo predstavuje sériu prepojených, ale dobre oddelených priehradiek, v ktorých je koncentrácia lieku pomerne konštantná
- Ale – pohyb medzi jednotlivými kompartmentami je významný v určovaní toho, kedy a ako dlho bude liek pretrvávať v organizme

# Ukladanie v telesnom tuku a iných tkanivách

**Veľký nepolárny kompartment. V tuku je malý prietok krvi – menej ako 2% srdcového výdaja – preto sa liek dostáva do tuku pomerne pomaly.**

- Akútne podanie – ukladanie do tuku je významné len pre látky s vysokou rozpustnosťou v tukoch, resp. pre látky (najmä kontaminanty životného prostredia), ktoré sa pomaly metabolizujú a zostávajú v tele dlhý čas.

# Hlavné kompartmenty telesných tekutín sa vyjadrujú ako percento celkovej telesnej hmotnosti



# Vodný kompartment

## Celková tekutina v tele

60% (42 l)

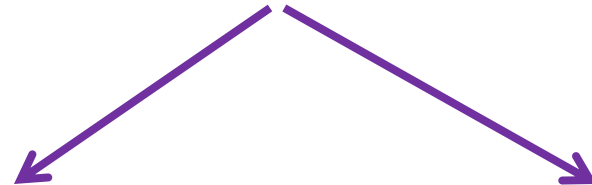


**Intracelulárna tekutina**

40% (28 l)

**extracelulárna tekutina**

20% (14 l)



**intersticiálna tekutina**

**plazma**

14% (10 l)

6% (4 l)

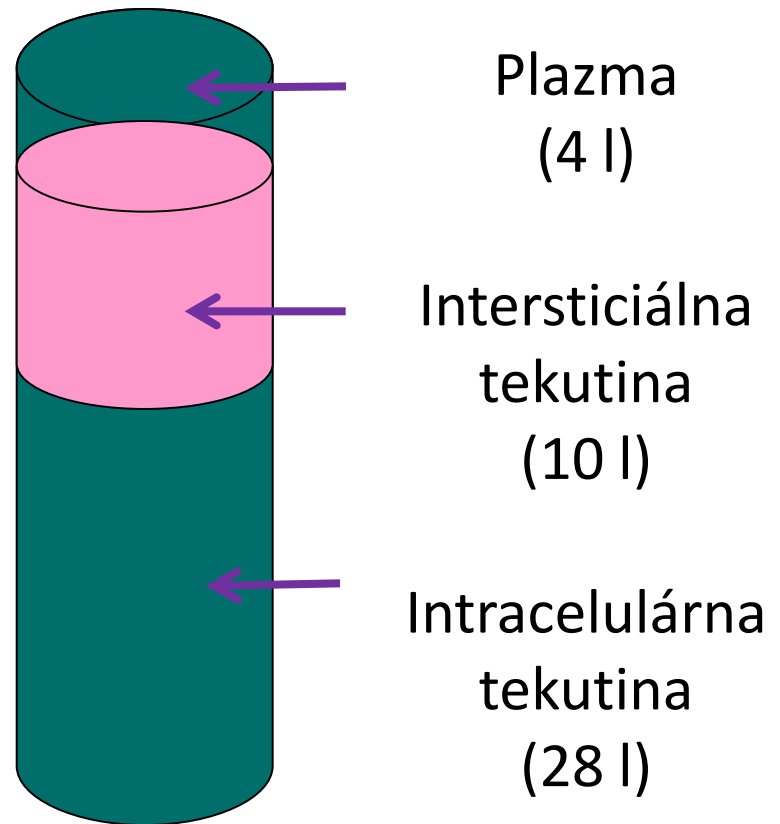
# Zdanlivý distribučný objem ( $V_d$ )

Liek sa distribuuje do  
nasledovných  
kompartmentov

**Plazma**

**Intersticiálna tekutina**

**Intracelulárna tekutina**



# Distribučný objem

Zdanlivý distribučný objem je teoretický objem, ktorý musí byť dostupný na to, aby sa v ňom liek rovnomerne roztýlil a dosiahla sa v ňom rovnaká koncentrácia ako v plazme alebo sére.



# Distribučný objem

- $C = D/V$

$V_d$  zdánlivý distribučný objem

$C$  = koncentrácia lieku v plazme v určitom čase

$D$  ( $Q$ ) = celková dávka lieku dodaná do systému

$$V_d = \frac{Q}{C_p}$$

$V_d$  sa udáva ako odhad, ako dobre je liek distribuovaný.

$V_d < 0.071$  l/kg naznačuje, že liek ostáva najmä v krvnom riečisku.

$V_d > 0.071$  l/kg naznačuje, že liek vstúpil do špecifických tkanív.

# Dôležité koncepty

- VD je teoretický objem a podmieňuje nárazovú dávku
- Klírens je konštanta a podmieňuje udržiavaciu dávku
- $CL = kVD$
- CL a VD sú nezávislé premenné
- k je závislá premenná

# Nárazová dávka

$$\text{Dávka} = C_{p(\text{cieľová})} \times VD$$

# Otázka

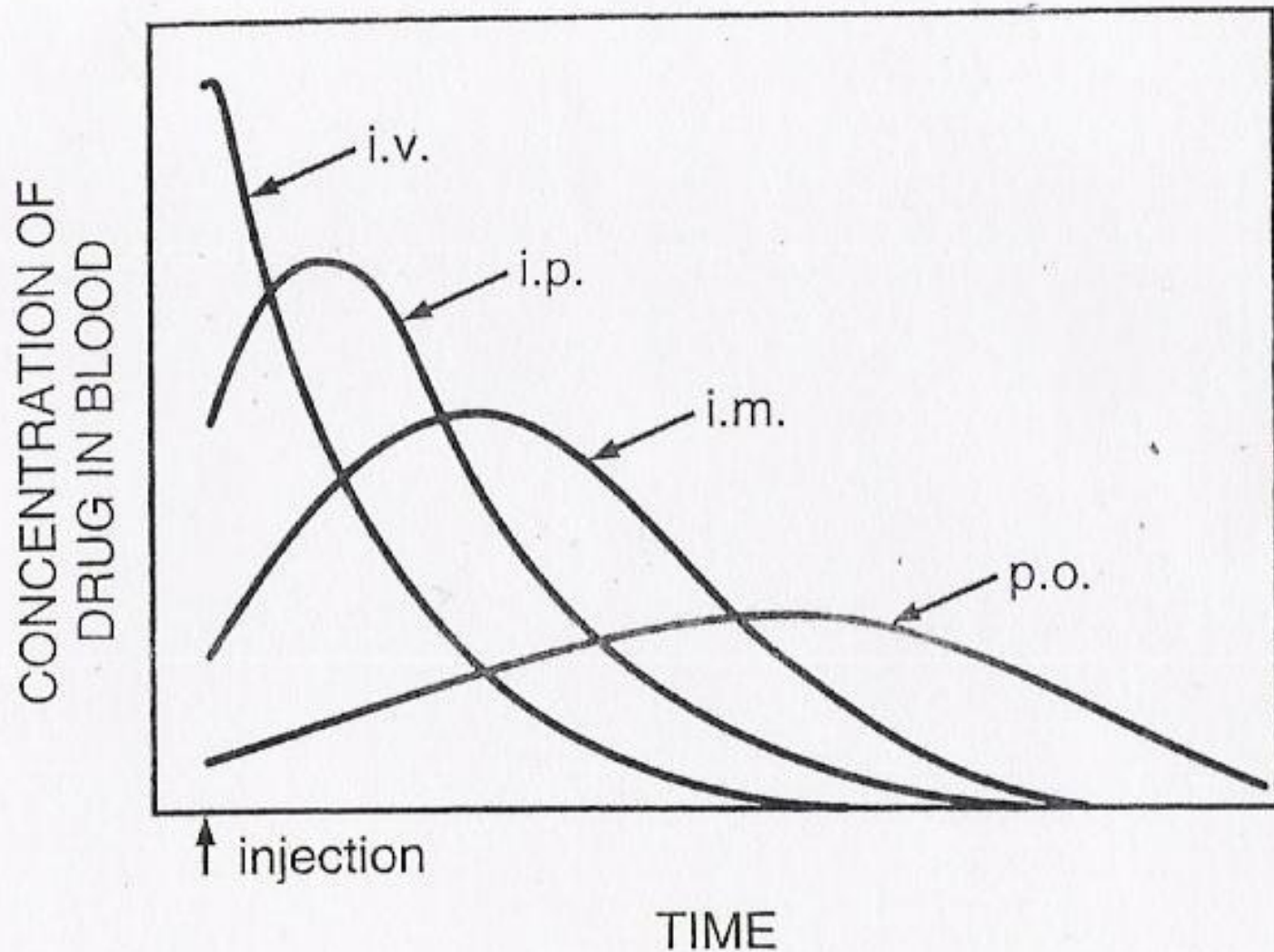
Aká bude nárazová dávka lieku, ak

- Cieľová koncentrácia je 10 mg/l
- VD je 0.75 l/kg
- Hmotnosť pacienta je 75 kg

## Odpoveď: nárazová dávka lieku

- Dávka = cieľová koncentrácia x VD
- $VD = 0.75 \text{ l/kg} \times 75 \text{ kg} = 56.25 \text{ l}$
- Cieľová koncentrácia = 10 mg/l
- $Dávka = 10 \text{ mg/l} \times 56.25 \text{ l}$
- $= 565 \text{ mg}$
- Pravdepodobne by došlo k zaokrúhleniu na 560 alebo 500 mg.

# Cesta podania podmieňuje biologickú dostupnosť (AUC)



# AUC: indikátor biologickej dostupnosti

- Dávka je proporcionálna koncentrácii lieku v tkanivách.
- Koncentrácia lieku je primeraná ploche pod krivkou (AUC) v koncentračnej krivke.
- Preto  $k = \text{dávka} / \text{AUC}$
- Keďže perorálne podanie je spojené s mnohými bariérami, frakcia (F), ktorá je dostupná vstúpiť do cirkulácie nemusí byť významná.
- Preto,  $\text{FD} = k(\text{AUC})$   
alebo  $k = \text{FD} / \text{AUC}$

- Kombináciou týchto dvoch vzorcov dostaneme:

$$FD_{po}/AUC_{po} = D_{iv}/AUC_{iv}$$

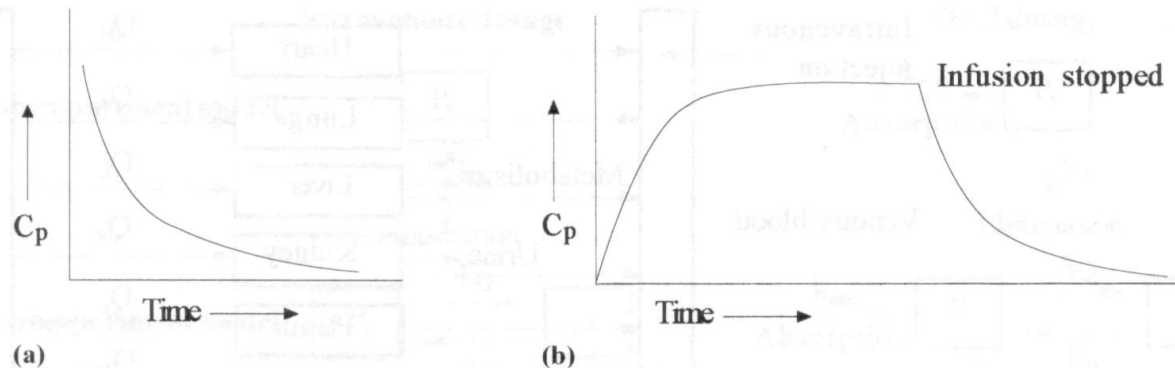
- A tým,  $F = \frac{AUC_{po} D_{iv}}{AUC_{iv} D_{po}}$

- Všeobecnejšie, relatívna biol. dostupnosť,

$$F = \frac{AUC_A Dose_B}{AUC_B Dose_A}$$



# AUC: IV podanie

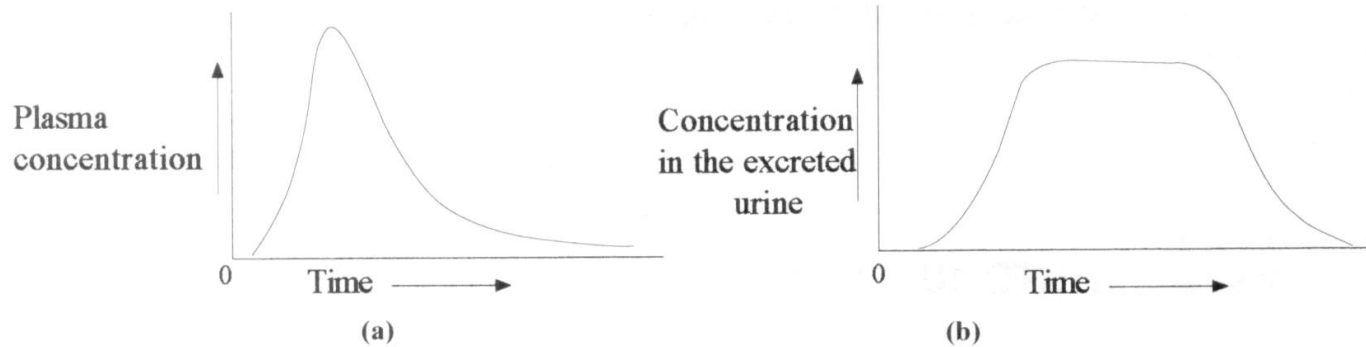


**Figure 5.8.** The variation of the concentration of a drug in the plasma ( $C_p$ ) with time when administered by (a) a rapid single intravenous injection and (b) intravenous infusion. With rapid intravenous injections the graph does not show the time taken to carry out the injection; it is normally taken as being spontaneous. In these cases the curve starts at the point where the first plasma concentration measurements were taken.

# AUC

- Pri IV boluse predstavuje AUC celkové množstvo lieku, ktoré dosiahne cirkuláciu a určitom čase.
- $\text{Dose} = \text{CL}_T \text{ AUC}$

# AUC: perorálne podanie



**Figure 5.1.** Typical variations in the concentration of a drug with time in samples of (a) plasma and (b) urine after the administration of a single oral dose of the drug at time zero. In both cases the precise shape of the graph will depend on the drug being studied.

# Biologická dostupnosť

- Frakcia dávky lieku (F), ktorá vstúpi do obehu,

$$F = \frac{\text{množstvo lieku vstupujúceho do obehu}}{\text{podaná dávka}}$$

$$F = AUC/Dose$$

# Biologická dostupnosť

- Koncept pre perorálne podanie
- Užitočné pri porovnávaní dvoch rôznych liekov alebo liekových foriem toho istého lieku
- Miera absorpcie závisí čiastočne aj na miere rozpustnosti (a tá závisí na chemickej štruktúre, pH, deliacom koeficiente, povrchu absorpčnej plochy, atď). Určujúcim faktorom je aj metabolizmus pri prvom prechode pečeňou

**Table 3–3.** Routes of administration, bioavailability, and general characteristics.

Route	Bioavailability (%)	Characteristics
Intravenous	100 (by definition)	Most rapid onset
Intramuscular	75 to $\leq 100$	Large volumes often feasible; may be painful
Subcutaneous	75 to $\leq 100$	Smaller volumes than IM; may be painful
Oral	5 to $< 100$	Most convenient; first-pass effect may be significant
Rectal	30 to $< 100$	Less first-pass effect than oral
Inhalation	5 to $< 100$	Often very rapid onset
Transdermal	80 to $\leq 100$	Usually very slow absorption; used for lack of first-pass effect; prolonged duration of action

# Účinok prvého prechodu pečeňou

- $F = 1 - E$ , kde  $E$  je frakcia dávky eliminovaná pečeňou.
- $Cl_{tot} = D/AUC$
- $Cl_{hep} = Cl_{tot} - Cl_{ren}$
- $Cl_{hep} = E \times LBF$ , (liver blood flow) alebo  
 $E = Cl_{hep}/LBF$
- Kombinácia prvéhoé vzorca s posledným:  
$$F = 1 - E = \frac{1 - Cl_{hep}}{LBF}$$

# Rowlandov vzorec

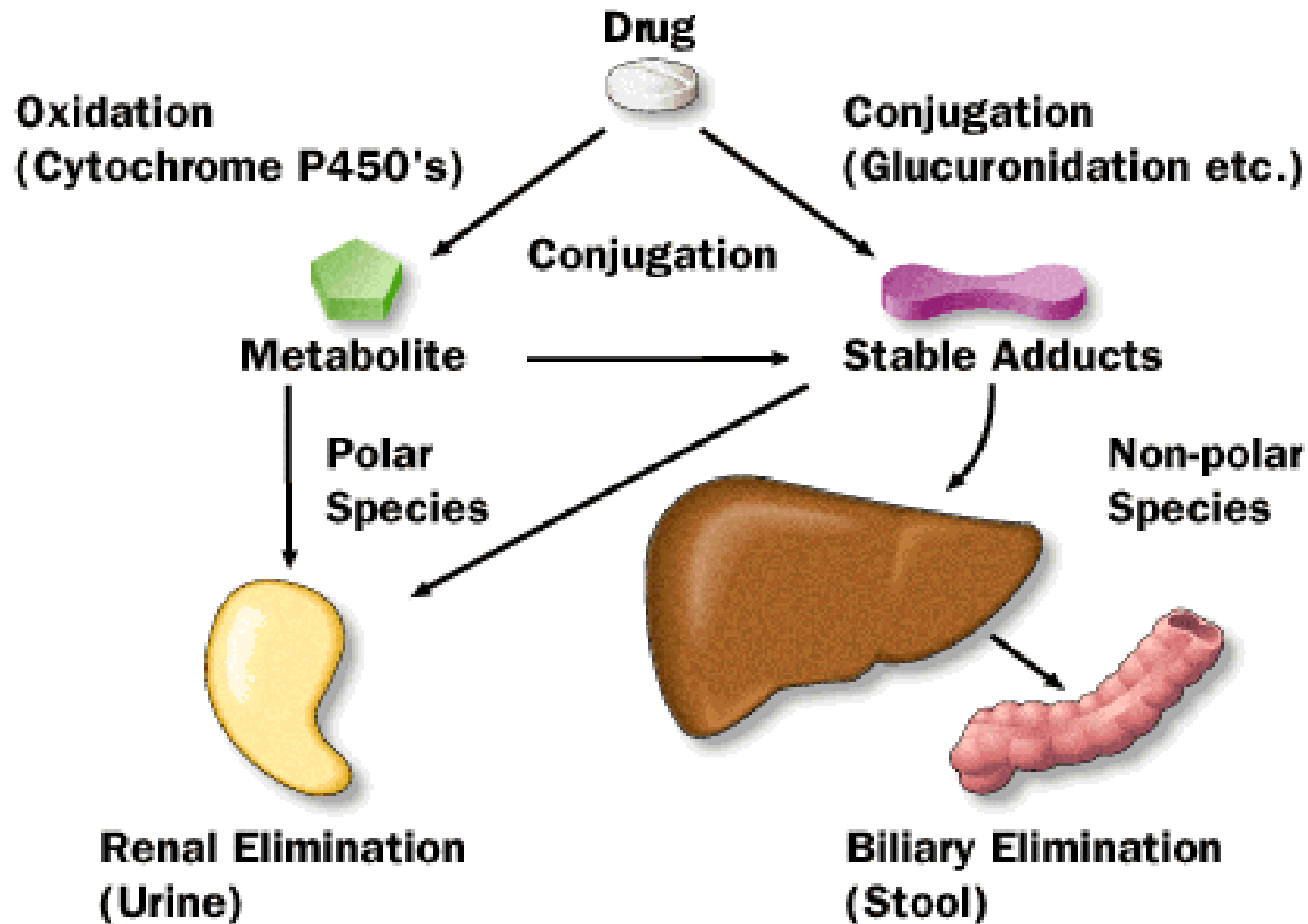
- $$F = 1 - E = \frac{1 - Cl_{\text{hep}}}{LBF}$$

Tento veľmi významný vzorec vypočítava veľkosť účinku prvého prechodu pečeňou po perorálnom podaní, čo umožňuje lepšiu predikciu z i.v. aplikácie

Ak  $E < 0.10$ , potom biologická dostupnosť je  $F > 0.90$ .



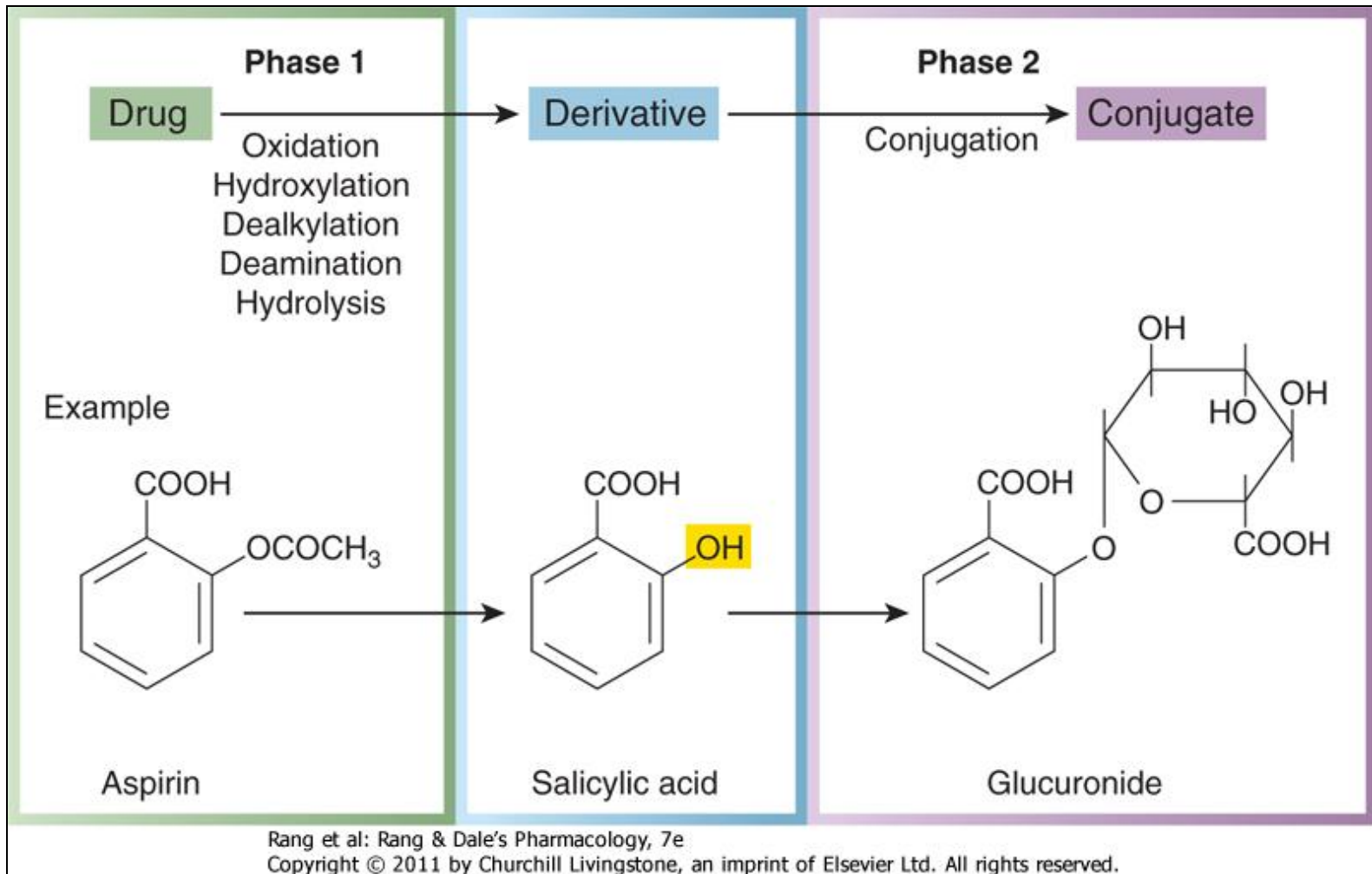
# Metabolizmus liečiv



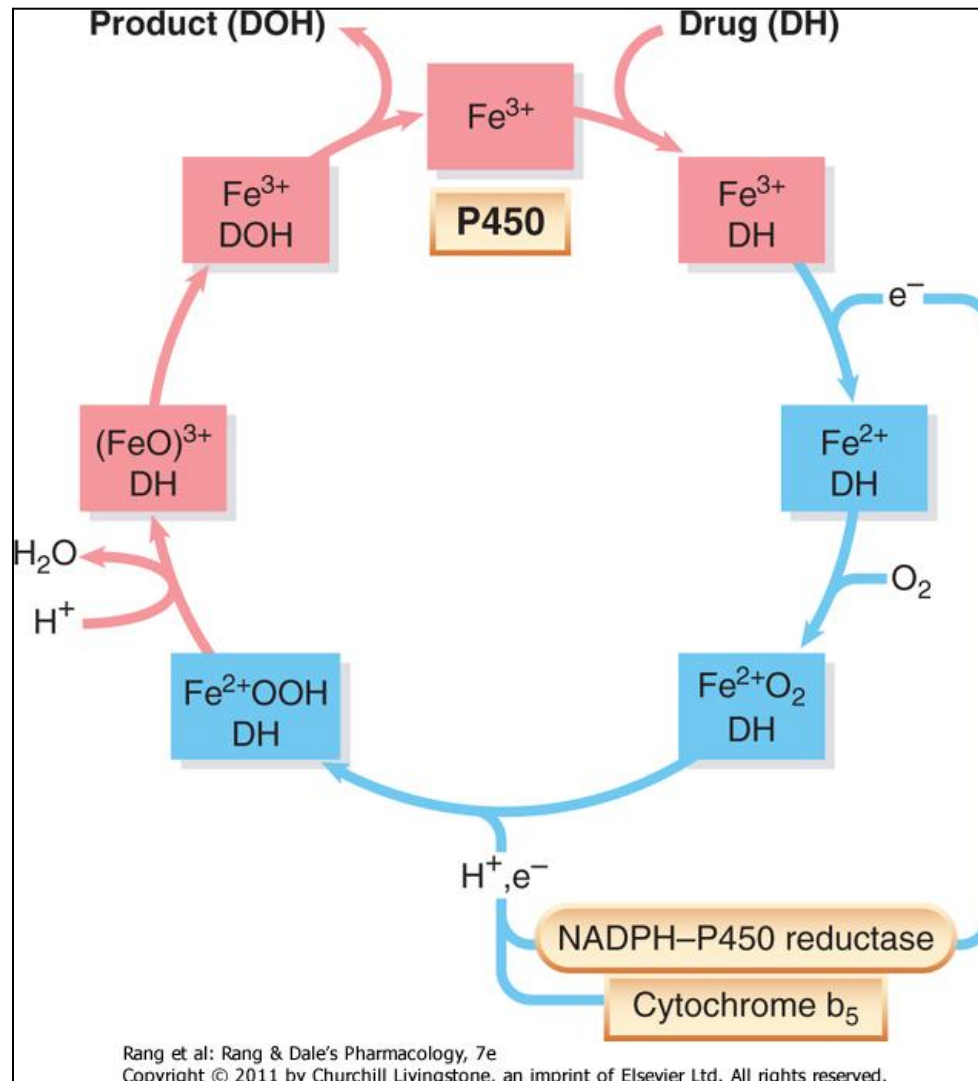
# Vylučovanie pečňou

- Metabolizmus - hlavný
  - 1) reakcie 1. a 2. fázy
    - 2) funkcie: zmeniť v tukoch rozpustnú molekulu na molekulu rozpustnú vo vode a uľahčiť jej exkréciu obličkami
    - 3) možnosť vzniku aktívnych metabolitov s rovnakými alebo inými vlastnosťami ako pôvodná molekula
- Sekrécia žlče – aktívny transport, 4 kategórie

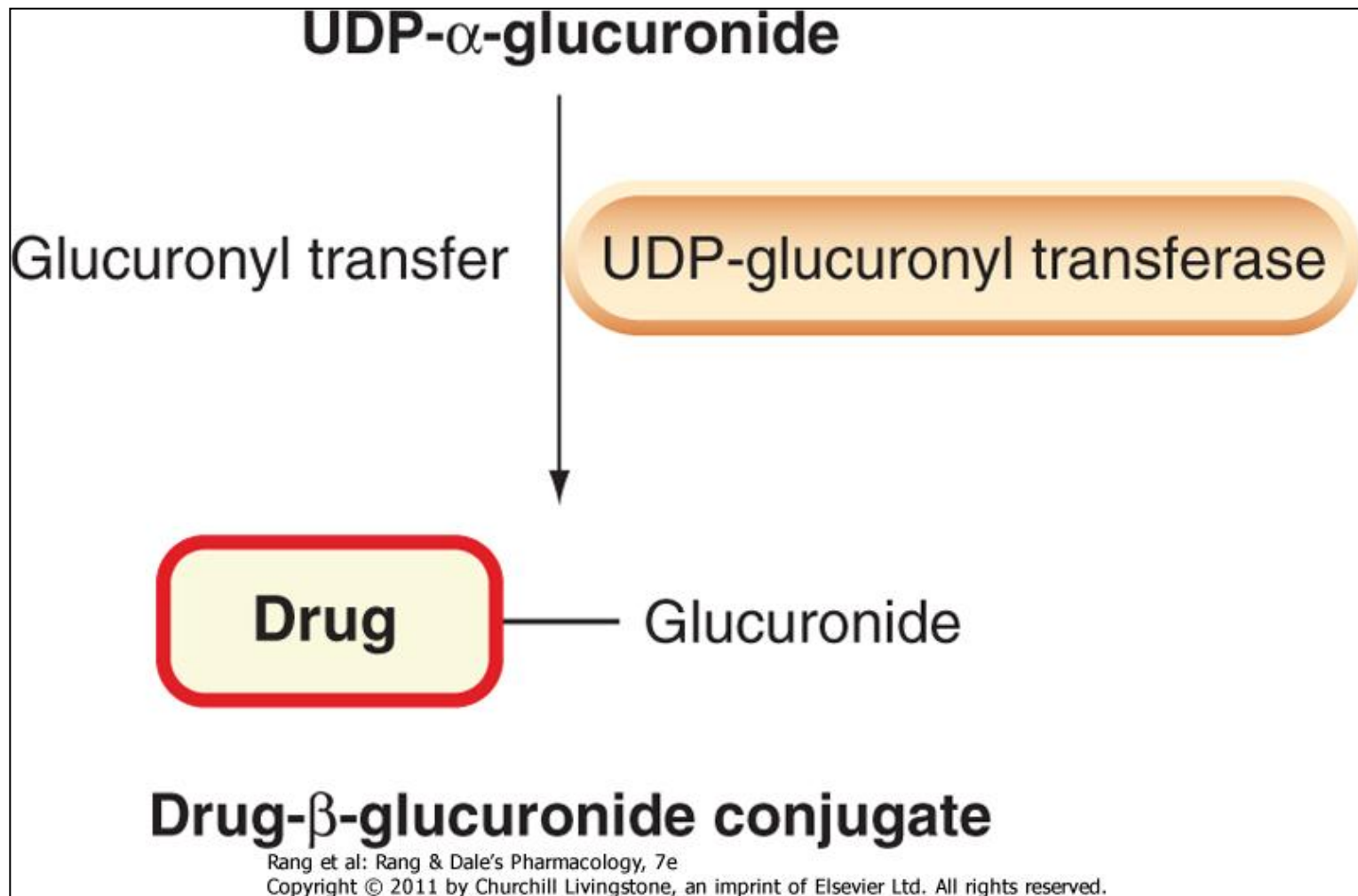
# Dve fázy metabolismu liečiv



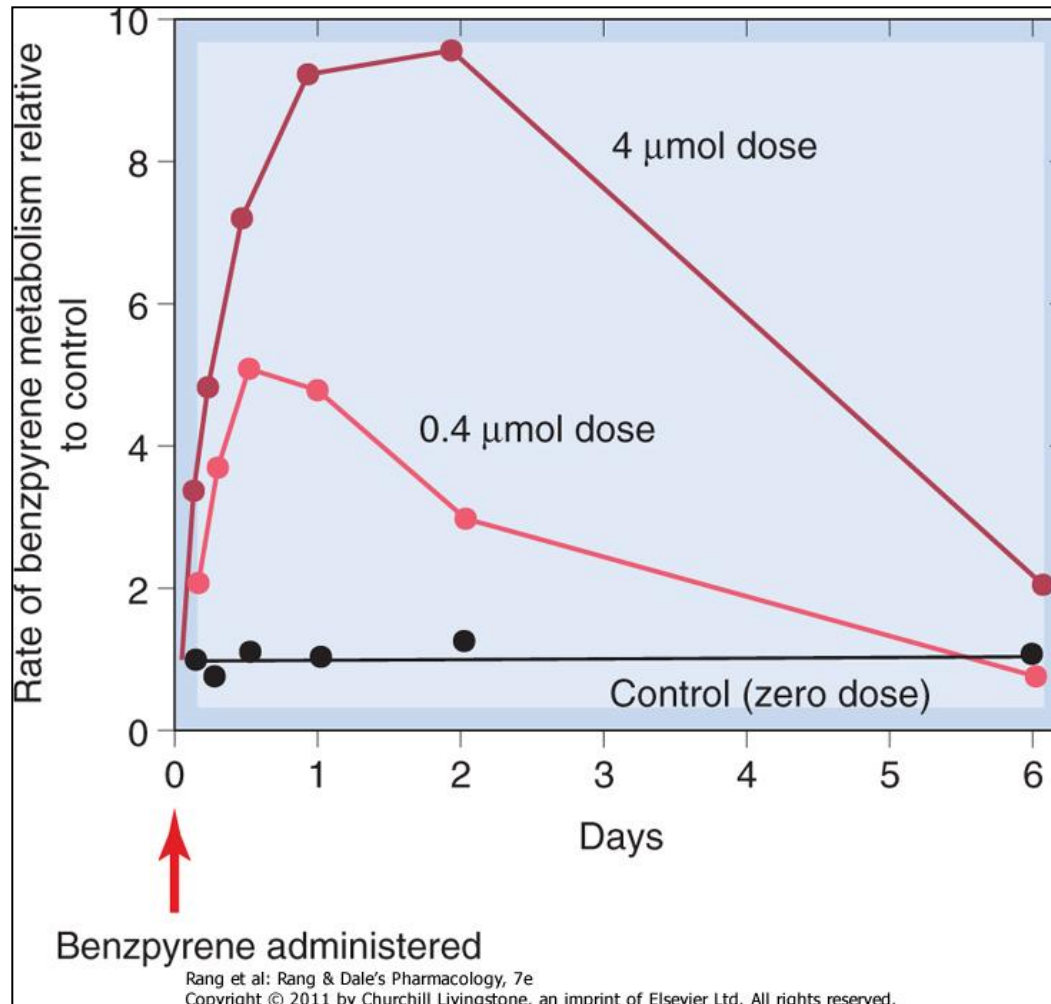
# Monooxygenázový systém cytochrómu P450



# Konjugáčná reakcia - glukuronidizácia



# Stimulácia pečňového metabolizmu benzpyrénom



# Pečeňový systém P450

- Pečeňové enzýmy inaktivujú niektoré molekuly liečiv
  - Prvý prechod pečeňou (indukcia aktivity enzýmov)
- Aktivita P450 activity je geneticky podmienená:
  - Niektorým osobám chýba → vedie to k vyšším plazmatickým hladinám (vedľajšie účinky)
  - Niektoré osoby majú vysokú aktivitu → vedie to k nižším plazmatickým hladinám a nižšiemu účinku
- Iné lieky môžu interagovať so systémom P450
  - Indukcia aktivity (tolerancia)
  - Inaktivácia enzýmového komplexu

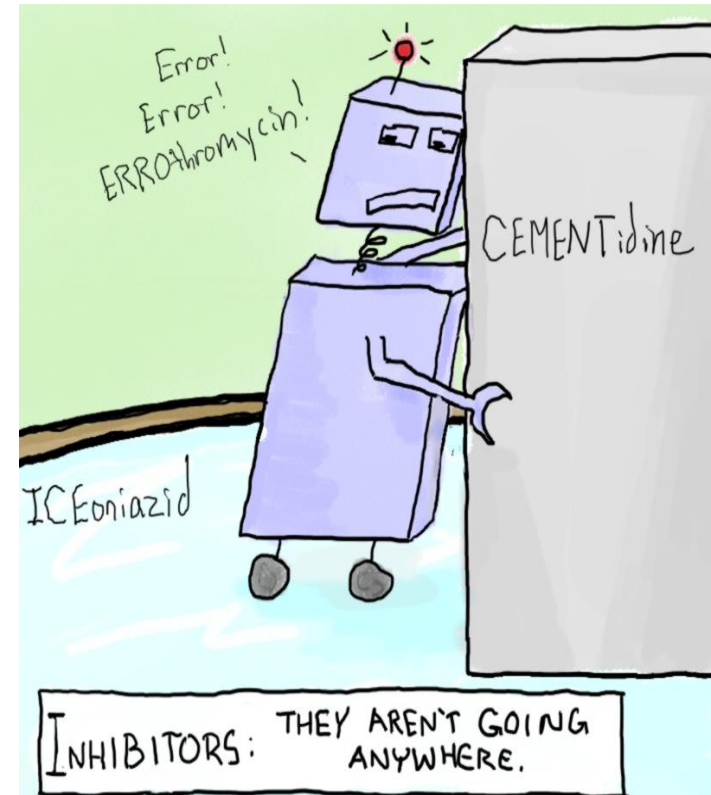
# Interakcie P450

- **substrát:** liek je metabolizovaný špecifickým pečeňovým izoenzýmom
- **Inhibítor:** inhibuje špecifický pečeňový izoenzým
  - Význam pri interakcii – spomalenie eliminácie
- **Induktor:** zvyšuje aktivitu špecifického pečeňového izoenzýmu
  - Význam pri interakcii – zrýchlenie eliminácie iného lieku, tolerancia



# Inhibítory

- cimetidín, makrolidy, ketokonazol, grapefruit džús...
- Zvýšenie koncentrácie
- Prolongovaný účinok (alebo vyšší)
- Inhibuje tvorbu aktívnych metabolitov z predlieku (znížený účinok)



# Induktory

- barbituráty, rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fajčenie
- Zvyšuje mtb liečiv (pokles koncentrácie)
- Skracuje alebo znižuje účinok
- Opačne pri predliekoch



# Drug-CYP interakcie

<u>Enzým (CYP)</u>	<u>Substrát</u>	<u>Inhibítor</u>	<u>Induktor</u>
1A2	Clozapine, haloperidol	Cimetidine	Tobacco smoke
2B6	Bupropion	Thiotepa	Phenobarbital
2C19	Citalopram	Fluoxetine	Prednisone
2C9	Fluoxetine	Paroxetine	Secobarbital
2D6	Most ADs, APs	CPZ, ranitidine	Dexamethasone
2E1	Gas anesthetics	Disulfiram	Ethanol
<u>3A4,5,7</u>	<u>Alprazolam</u>	<u>Grapefruit juice</u>	<u>Glucocorticoid</u>

# Elimination of drugs from the body

**M  
A  
J  
O  
R**

## **KIDNEY**

filtration  
secretion  
(reabsorption)

## **LIVER**

metabolism  
secretion

**M  
I  
N  
O  
R**

## **LUNGS**

exhalation

## **OTHERS**

mother's milk  
sweat, saliva etc.

# Eliminácia obličkami

- Exkrécia - najmä
  - 1) glomerulárna filtrácia - glomerulárna štruktúra, veľkosť, väzba na bielkoviny
  - 2) tubulárna reabsorpcia/sekrécia
    - acidifikácia/alkalizácia
    - aktívny transport, kompetitívny/saturačný, organické kyseliny a zásady
      - väzba na bielkoviny
- metabolizmus – menej významný spôsob eliminácie

# Eliminácia obličkami

- Glomerulárna filtrácia: molekuly do 20 kDa prechádzajú do ultrafiltrátu. Liek musí byť voľný, neviazaný na bielkoviny.
- Tubulárna sekrécia/reabsorpcia: aktívny transport, nasledovaný pasívnym a aktívnym transportom.

$$DP = D + P.$$

- D – transportované, posúva rovnováhu k vyššiemu vylučovaniu voľného lieku. V tukoch rozpustné lieky sa pasívne reabsorbujú a preto pomaly vylučujú. Zachytávanie iónov vo filtráte sa využíva terapeuticky.

# Špeciálne cesty exkrécie

- Do materského mlieka (dojčenie)
- Stolicou (menej)
- Pľúcami - prchajúce látky (celkové anestetiká)
- pot, sliny, slzy

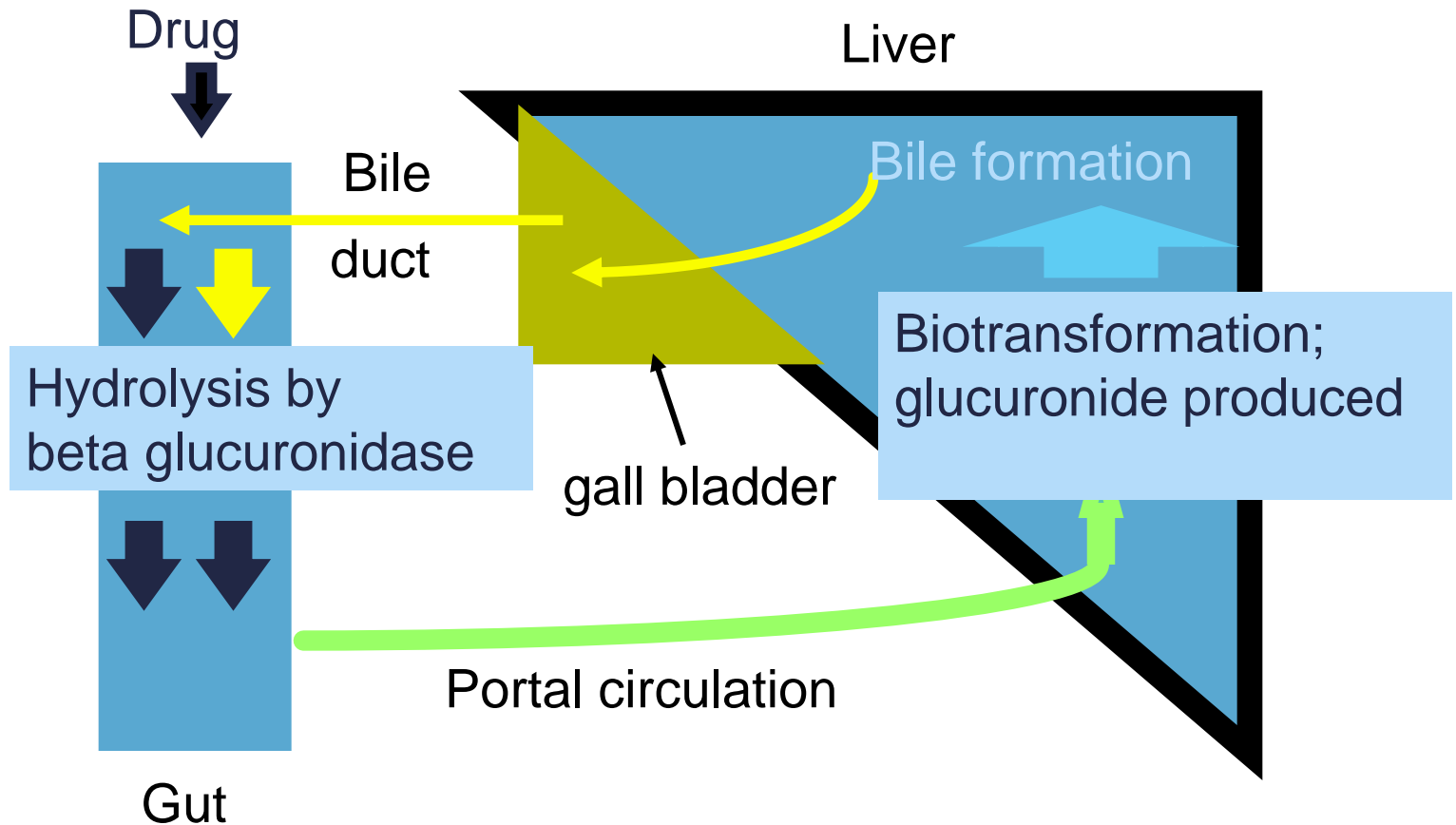


# Vylučovanie žľčou

- Anióny, katióny, neutrálne látky (m.w. > 300)
- Látky s m.w. < 300 sa zo žlče reabsorbujú – konjugáty (glukuronidy) idú zo žlče s čreva do portálnej žily a späť do tela
- enterohepatálny obeh
- Prolongovaný pobyt lieku a jeho účinok v tele



# The Enterohepatic Shunt



# Najčastejšie typy kinetiky

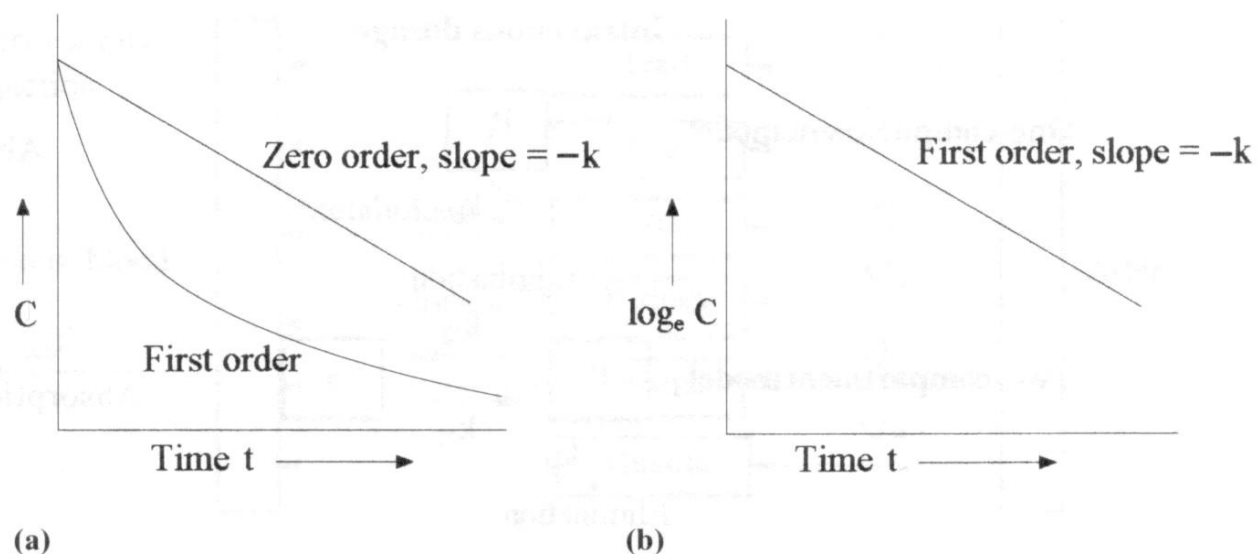
## Kinetika nultého rádu

- Miera =  $k$
- $C = C_0 - kt$
- Konštatntá miera eliminácie bez ohľadu na koncentráciu liečiva  $[D]_{\text{plasma}}$
- $C$  vs.  $t$  graph je lineárny

## Kinetika prvého rádu

- Miera =  $k C$
- $C = C_0 e^{-kt}$
- Miera eliminácie je proporcionálna ku plazmatickej koncentrácii. Za istý čas sa eliminuje konštantná frakcia lieku.
- Graf  $C$  vs.  $t$  graph nie je lineárny, klesá exponenciálne. Graf  $\log C$  vs.  $t$  je lineárny.

# Grafy Conc. vs. čas



**Figure 5.5.** (a) Zero- and first-order concentration-time plots and (b) first-order  $\log_e$  concentration-time plots.

$$C = C_0 - kt$$

$$\ln C = \ln C_0 - kt$$

# Príklad eliminácie nultého rádu: farmakokinetika etanolu

- Etanol sa distribuuje do celého tela.
- Mierna intoxikácia pri 1 mg/ml v plazme.
- Koľko treba vypiť alkoholu, aby sa to dosiahlo?

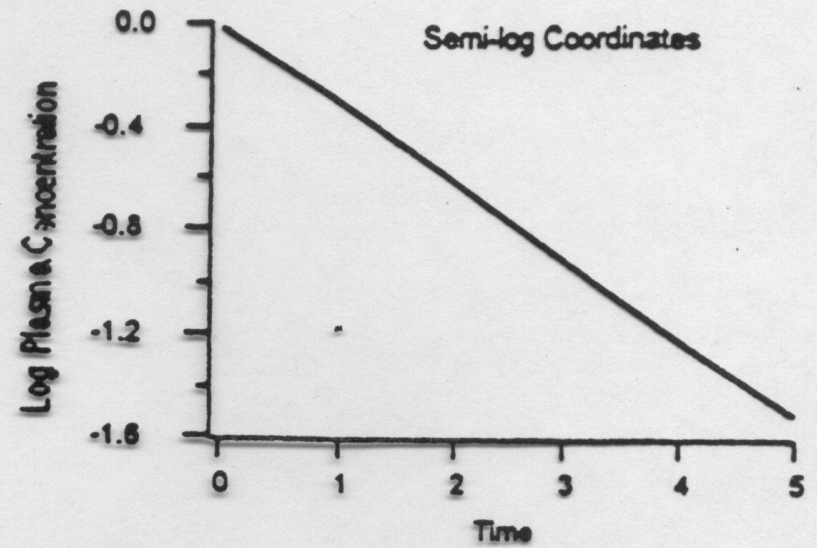
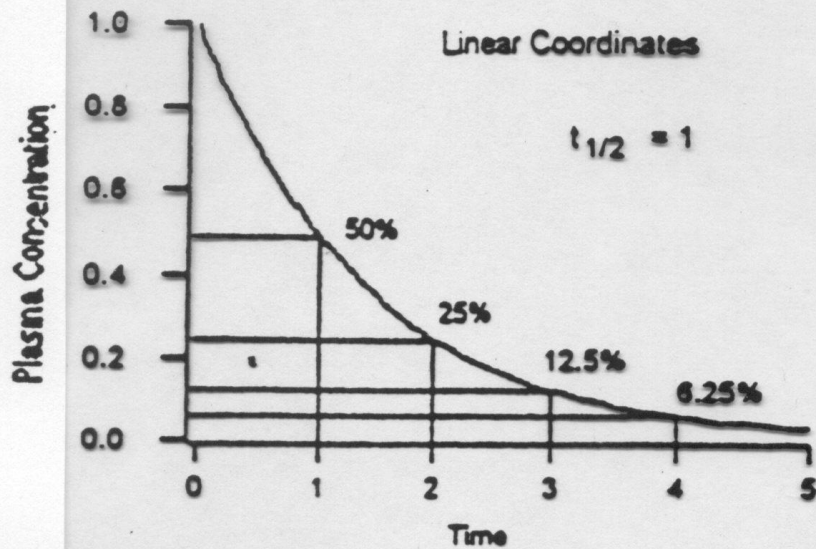
**Odpoveď: 42 g alebo 56 ml čistého etanolu ( $V_d \times C$ )**

Alebo 120 ml silného alkoholického nápoja - whiskey

- Etanol má konštantnú mieru eliminácie = **10 ml/h**
- Ako má byť užívaný alkohol, aby sa udržala mierna intoxikácia?

**10 ml/h čistého etanolu**, alebo 20 ml/h nápoja.

# Kinetika prvního řádu



# Porovnanie pre zopakovanie

- Eliminácia nultého rádu
  - Koncentrácia lieku klesá s časom lineárne
  - Miera eliminácie je konštantná
  - Miera eliminácie je nezávislá na koncentrácii lieku
  - Neexistuje pravý  $t_{1/2}$
- Eliminácie prvého rádu
  - Koncentrácia lieku klesá exponenciálne s časom
  - Miera eliminácie je proporcionálna s koncentráciou lieku
  - Grafické znázornenie logaritmu (log, ln) koncentrácie lieku s časom je lineárne
  - $t_{1/2}$  je konštantný bez ohľadu na koncentráciu lieku regardless of [drug]

# Klírens

- Schopnosť orgánov (napr. obličky, pečeň) eliminovať, t.j. odstrániť liek z krvného obehu
- Objem tekutiny, ktorá sa kompletne vyčistí od lieku za jednotku času
- l/hr alebo l/hr/kg alebo ml/min
- Ide o farmakokinetický pojem, ktorý sa používa na výpočet udržiavacej dávky

# Klírens

- Objem krvi v definovanej časti tela, ktorý je očistený od lieku za jednotku času.
- Klírens je v praxi užitočnejší ako  $t_{1/2}$  alebo  $k_{el}$ , pretože berie do úvahy aj prietok krvi.
- Klírens sa mení s telesnou hmotnosťou.
- Mení sa aj v závislosti od väzby na bielkoviny.



# Klírens

- Miera eliminácie =  $k_{el} D$ ,
  - Vieme, že  $C = D/V_d$
  - A preto  $D = C V_d$
  - Miera eliminácie =  $k_{el} C V_d$
- Miera eliminácie pre celé telo =  $CL_T C$

Ak skombinujeme tieto dva vzorce,

$CL_T C = k_{el} C V_d$  čo po zjednodušení dáva:

$$CL_T = k_{el} V_d$$

# Výpočet udržiavacej dávky

- Udržiavacia dávka =  $CL \times CpSS_{av}$
- $CpSS_{av}$  je cieľová rovnovážna plazmatická koncentrácia lieku
- Udržiavacia dávka bude v mg/h, čiže za celý deň je potrebné prenásobiť 24

# Otázka

Aká by mala byť udržiavacia dávka, ak:

- Cieľová priemerná rovnovážna koncentrácia je 10 mg/l
- CL je 0.015 l/kg/hr
- Pacient váži 75 kg

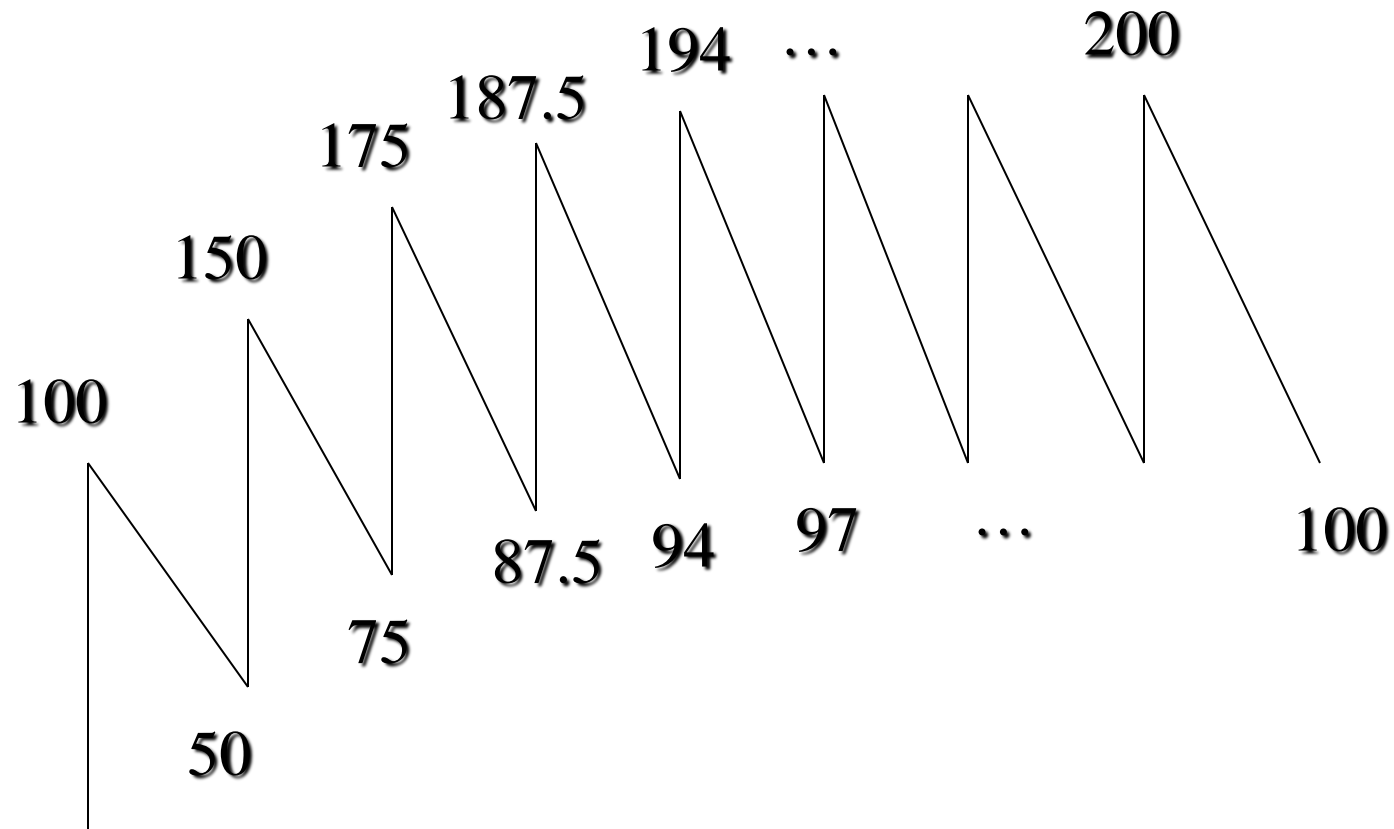
# Odpoved'

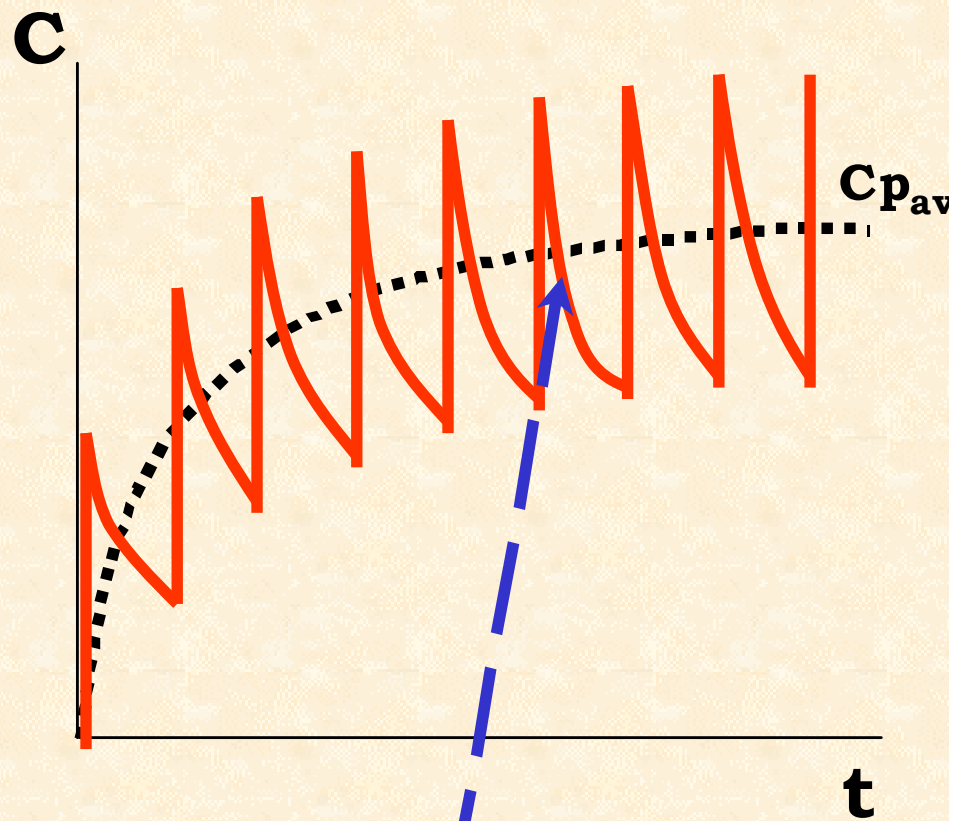
- Udržiavacia dávka =  $CL \times C_{pSS_{av}}$
- $CL = 0.015 \text{ l/hr/kg} \times 75 = 1.125 \text{ l/hr}$
- dávka =  $1.125 \text{ l/hr} \times 10 \text{ mg/l}$   
=  $11.25 \text{ mg/hr}$
- Takže celkovo za deň  $11.25 \times 24 \text{ mg} = 270 \text{ mg}$

# Rovnovážny stav (Steady-State)

- Rovnovážny stav sa dosiahne cca po prebehnutí 4 - 5 eliminačných polčasov
- V rovnovážnom stave je rýchlosť absorpcie lieku rovnaká sa rýchlosťou eliminácie, preto je aj krivka závislosti koncentrácie na čase približne vodorovná.
- Významné pri interpretácii liekových koncentrácií v rámci monitorovania plazmatických hladín liečiv (TDM) alebo hodnotení klinickej odpovede

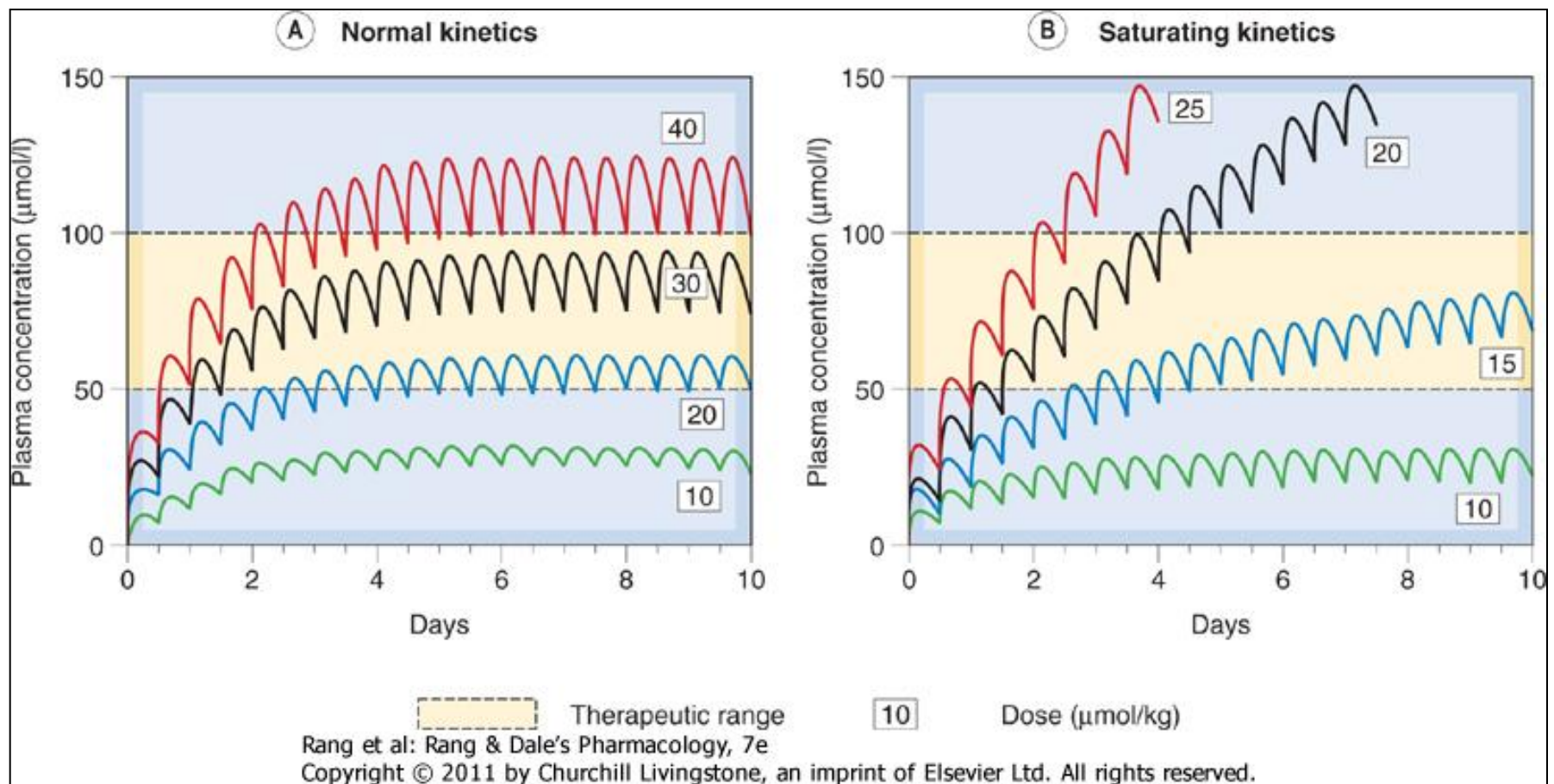
## Akumulácia lieku do dosiahnutia rovnovážneho stavu pri aplikácii 100 mg každý biologický polčas





Four half lives to reach steady state

# Porovnanie nesaturačnej a saturačnej kinetiky pre lieky podávané perorálne každých 12 hodín





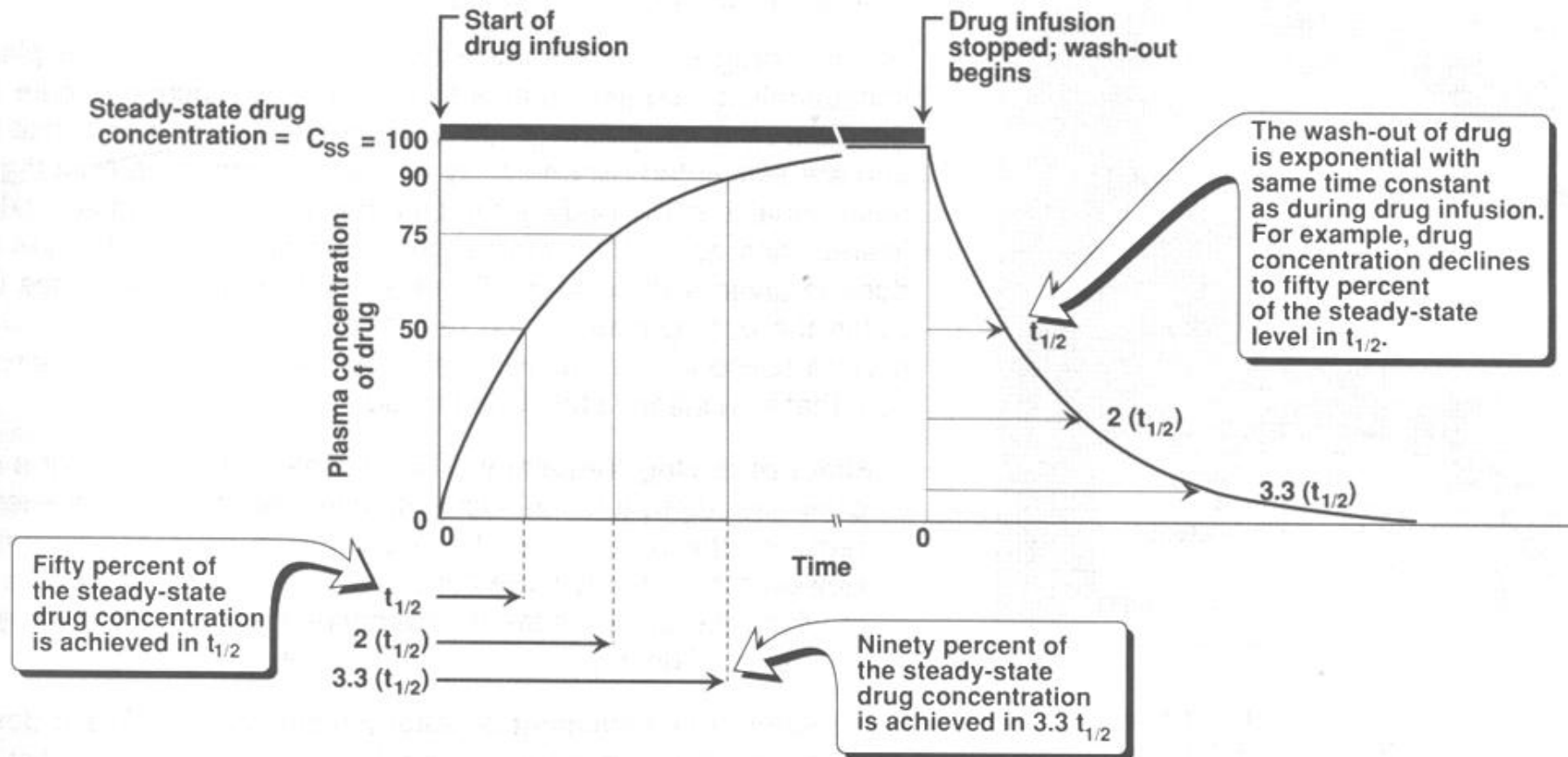
# Polčas ( $t_{1/2}$ ) a eliminačná konštanta ( $k_{el}$ )

- Polčas je čas, ktorý je potrebný na pokles plazmatickej koncentrácie lieku na polovicu pôvodnej hodnoty
- Eliminačná konštanta ( $k$ ) je frakcia lieku v tele, ktorá sa odstráni za jednotku času

$$k_{el} = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} = \frac{CL}{V_d}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_e}$$

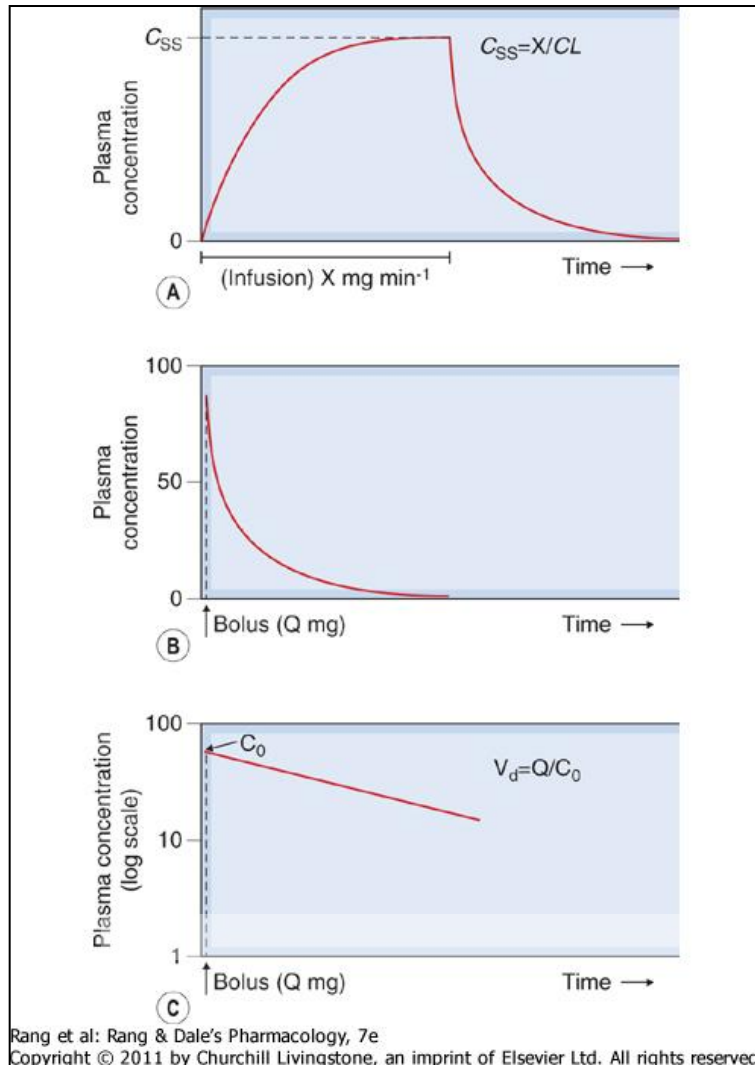
# Polčas lieku



**Figure 2.3**

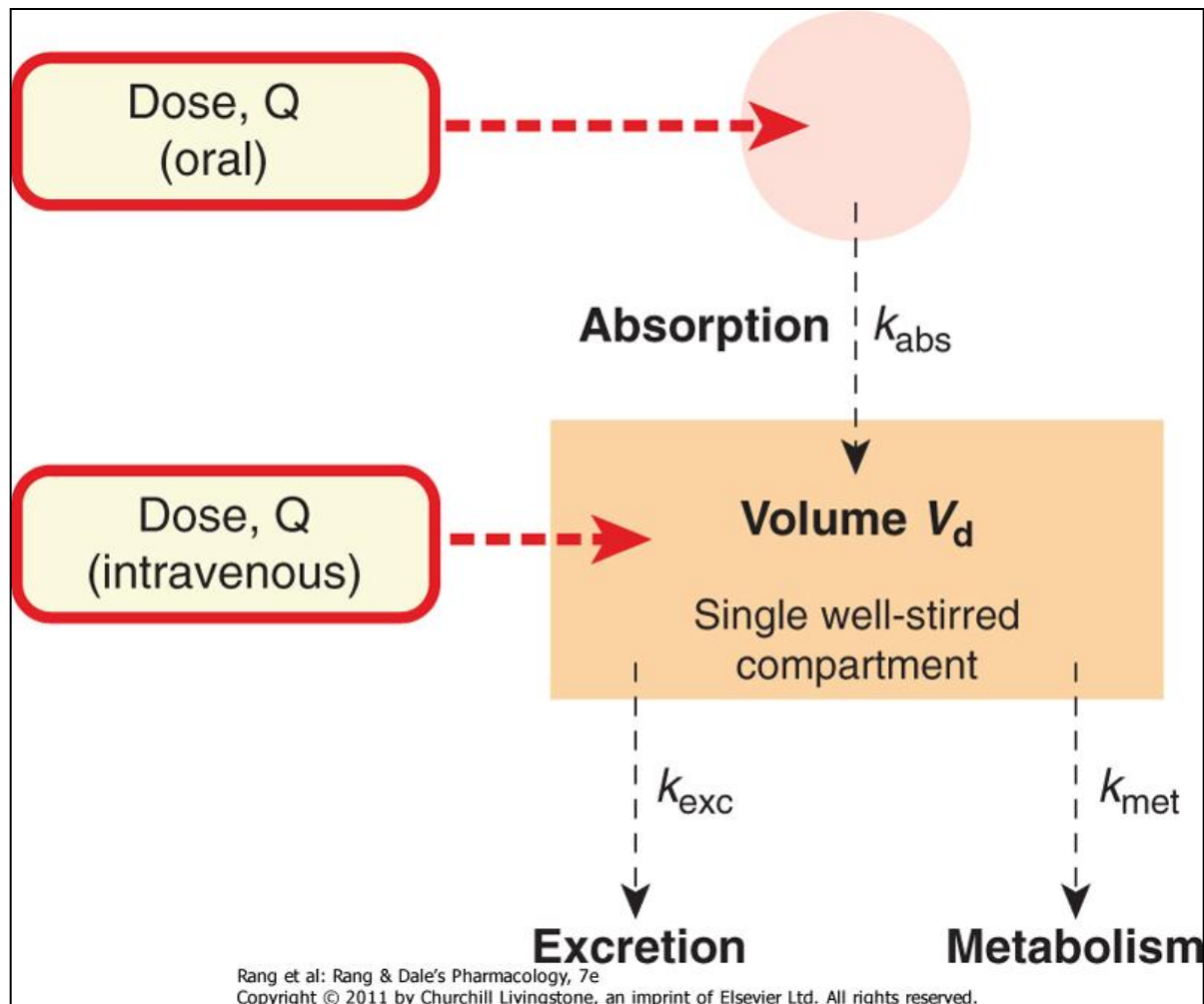
Rate of attainment of steady-state concentration of drug in plasma.

# Krivky závislosti koncentrácie lieku od času



- A – intravenózna infúzia (rýchlosť  $x \text{ mg/min}$ )
- B – intravenózna bolusová dávka ( $Q \text{ mg}$ )
- C – to isté ako B na logaritmickej stupnici – extrapoláciou získame  $C_0$  a vieme vypočítať  $V_d$

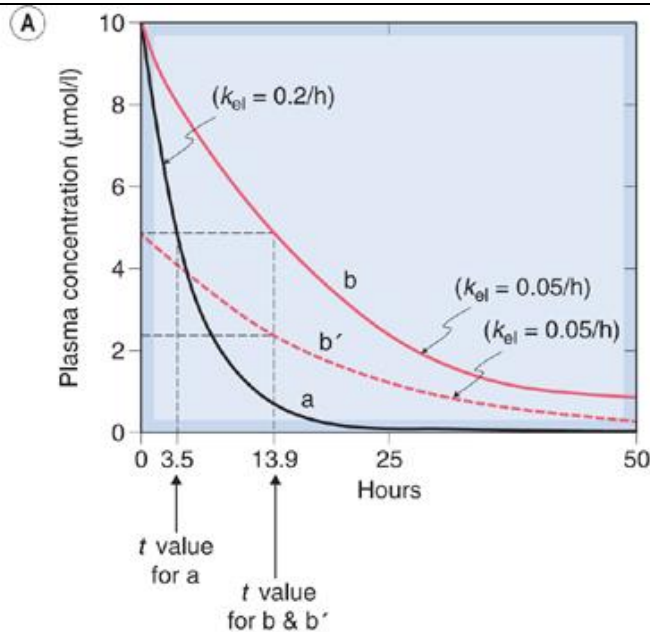
# Jedno-kompartmentový farmakokinetický model



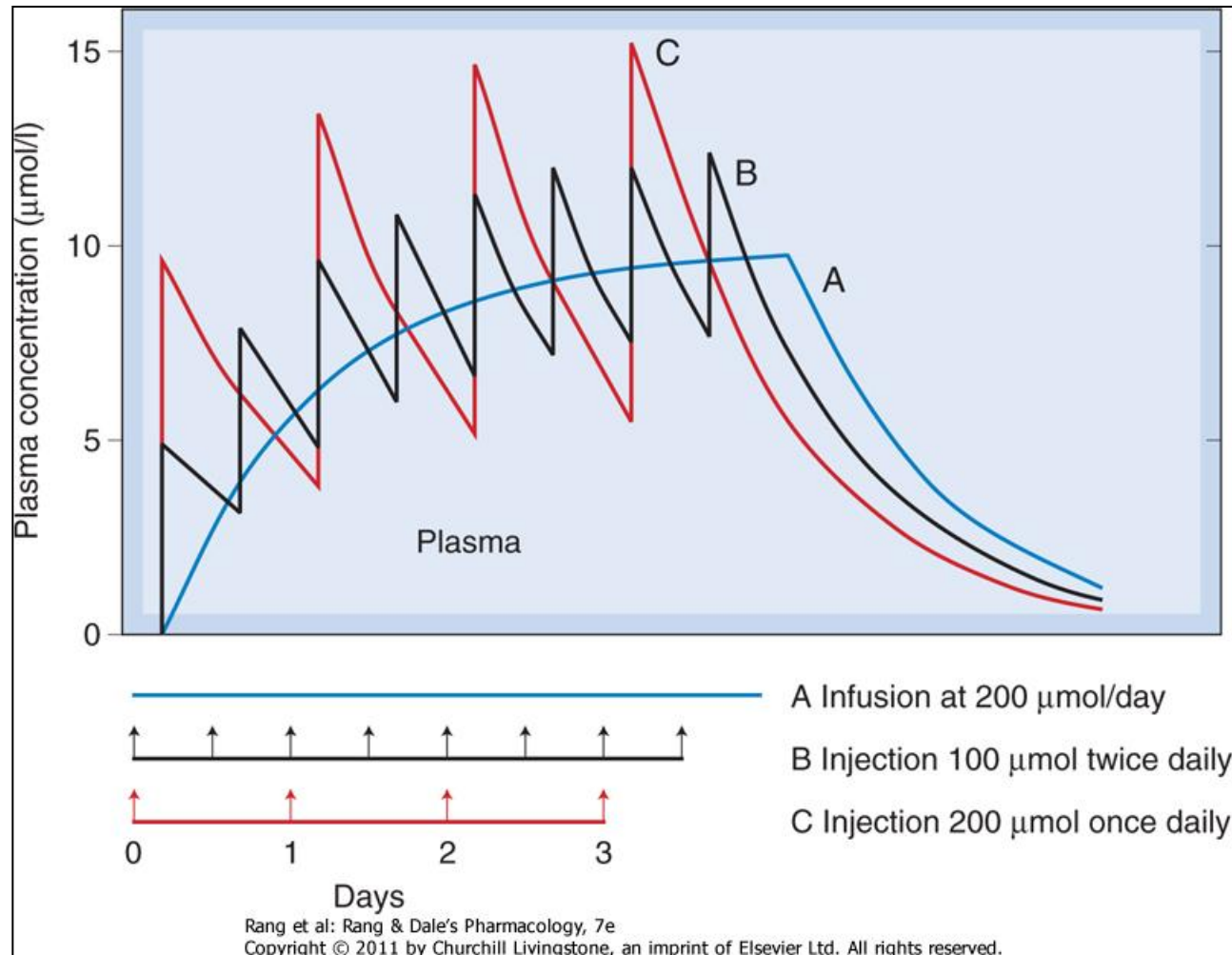
# Predpoved správania sa jedno- kompartmentového modelu po i.v. podaní lieku v čase 0.

A – lineárna stupnica

B – logaritmická stupnica

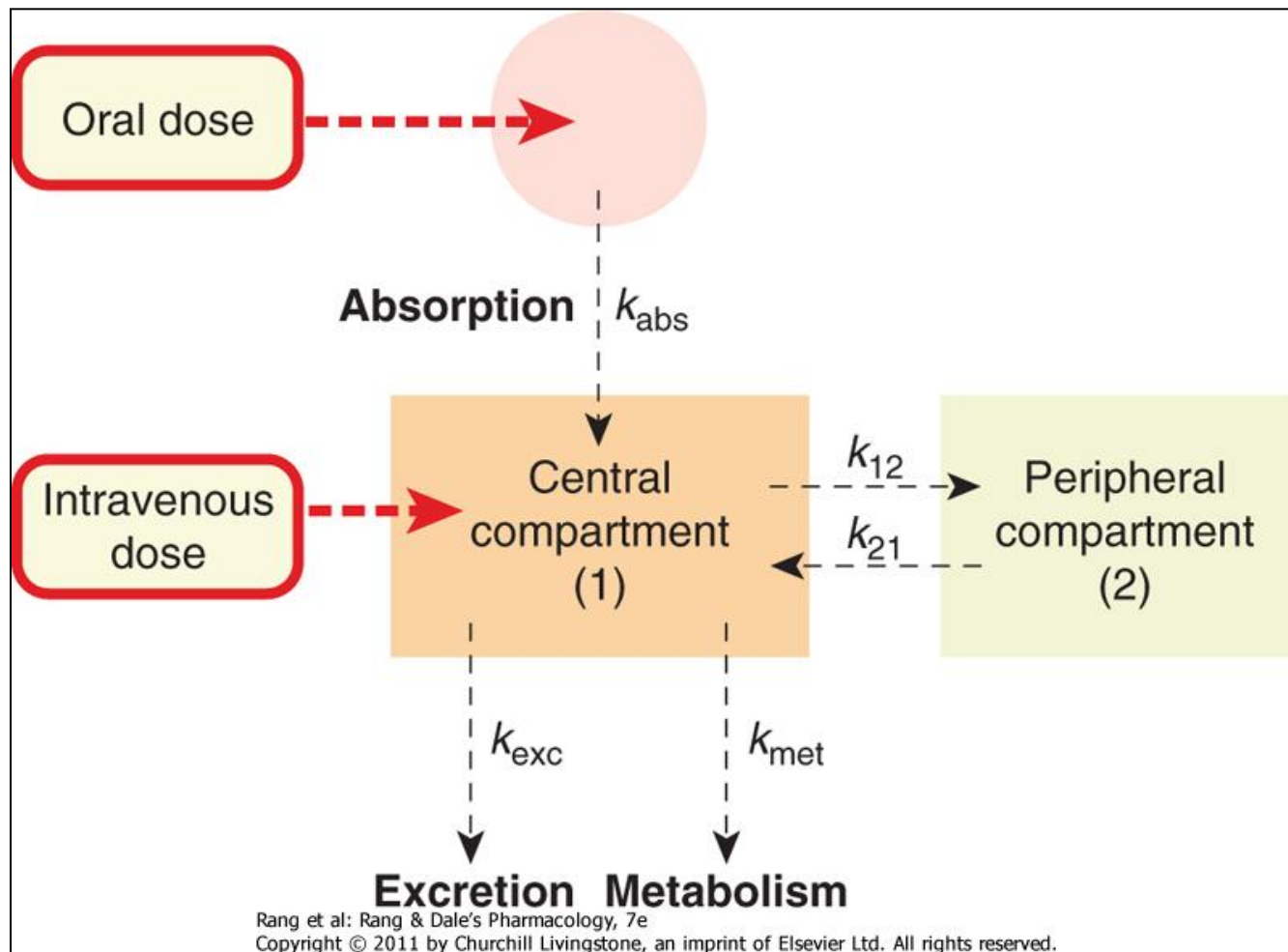


# Predpoveď správania sa jedno-kompartimentového modelu s kontinuálnym a intermitentným podávaním lieku



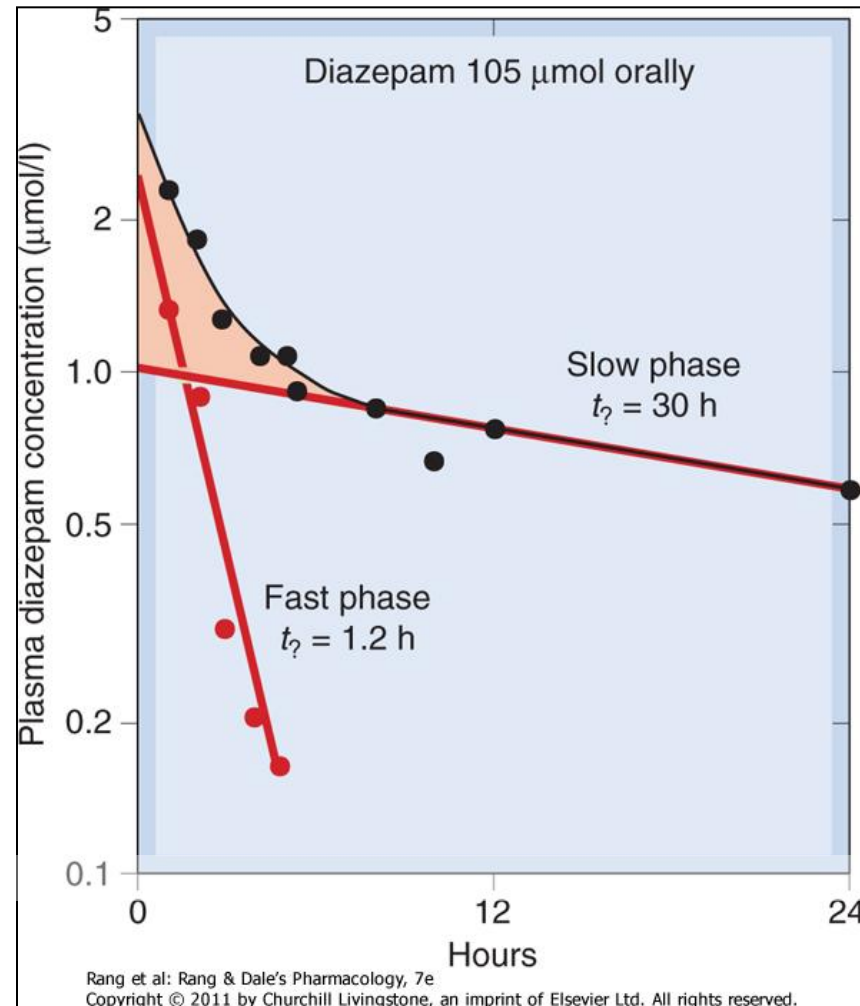
$T_{1/2} - 17 \text{ h}$   
 $V_D - 20 \text{ l}$

# Dvoj-kompartmentový farmakokinetický model



# Dvoj-kompartmentový farmakokinetický model

## – kinetika eliminácie diazepamu po jednej perorálnej dávke





# Saturačná kinetika eliminácie alkoholu u človeka

