

ZAKŁAD BIOFARMACJI I RADIOFARMACJI

WPROWADZENIE DO FARMAKOKINETYKI - PODSTAWOWE POJĘCIA FARMAKOKINETYCZNE

Prof. dr hab. nauk farm. Ewa Chabielska

repetitio est mater studiorum

Program seminariów:

- 1. Wprowadzenie do farmakokinetyki.**
 - 2. Czynniki zmieniające farmakokinetykę leków.**
 - 3. Patofarmakokinetyka.**
 - 4. Interakcje farmakokinetyczne leków cz. I.**
 - 5. Interakcje farmakokinetyczne leków cz. II.**
 - 6. Farmakokinetyka w optymalizacji farmakoterapii.**
- Analiza artykułów. Kolokwium.**

Tematy ćwiczeń:

1. Interpretacja danych dotyczących farmakokinetyki leków (ChPL, Pharmindex). Praktyczne zastosowanie parametrów farmakokinetycznych – przypadki kliniczne.
2. Dostępność biologiczna i biorównoważność leków - aspekty praktyczne.
3. Farmakokinetyka podania donaczyniowego cz. I. Symulacje komputerowe podania donaczyniowego.
4. Farmakokinetyka podania donaczyniowego cz. II. Symulacje komputerowe podania donaczyniowego.
5. Farmakokinetyka podania pozanaczyniowego. Symulacje komputerowe podania pozanaczyniowego.
6. Wykorzystanie danych farmakokinetycznych do ustalania schematu dawkowania leków cz. I.
7. Wykorzystanie danych farmakokinetycznych do ustalania schematu dawkowania leków cz. II.
8. Podsumowanie materiału. Rozwiązywanie zadań. **Kolokwium.**

Obowiązujące podręczniki:

1. FARMAKOKINETYKA. PODSTAWY I ZNACZENIE PRAKTYCZNE, Derendorf, Gramatte, Schafer, Staab, Redakcja wydania polskiego Elżbieta Wyska, MedPharm POLSKA, 2013

2. FARMAKOLOGIA KLINICZNA. ZNACZENIE W PRAKTYCE MEDYCZNEJ. K. Orzechowska-Józwenko, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2020

+ Publikacje naukowe z zakresu farmakokinetyki leków

+ Internetowe bazy danych z zakresu farmakokinetyki leków

FARMAKOKINETYKA

Jest nauką zajmującą się matematycznym opisem losów substancji leczniczej w ustroju, a więc opisem przebiegu zmian jej stężenia i szybkości procesów

- A** wchłaniania (absorpcji)
- D** rozmieszczania (dystrybucji)
- M** biotransformacji (metabolizmu)
- E** wydalania (eliminacji)

FARMAKOKINETYKA

FARMAKOLOGIA

FARMAKODYNAMIKA

FARMAKOTERAPIA

- wpływ leku na organizm
- mechanizmy działania leków

- zastosowanie terapeutyczne leków

HISTORIA FARMAKOKINETYKI

Druga połowa XIX wieku Snow opisał wykładniczy zanik chloroformu we krwi i wprowadził pojęcie okresu półklirensu dla chloroformu.

1913 Michaelis, Menten kinetyka procesów enzymatycznych.

1920-1932 Widmark wykazał, że zmiany stężenia we krwi acetonu i alkoholu etylowego można przedstawić matematycznie za pomocą prostych równań i wykresów.

1937 Torsten, Teorell pierwsza publikacja z zakresu farmakokinetyki pt. *„Kinetics of distribution of substances administered to the body”*.

Okres powojenny gwałtowny rozwój farmakokinetyki, głównie w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej, uwarunkowany szerokim zastosowaniem cyfrowych i analogowych maszyn matematycznych.

1953 Dost wprowadził **termin farmakokinetyka**.

CEL BADAŃ FARMAKOKINETYCZNYCH

Wyjaśnienie takich zagadnień jak:

- ❖ ilość i szybkość wchłaniania podanej dawki leku
- ❖ czas przebywania leku w ustroju
- ❖ szybkość metabolizmu i wydalania leku
- ❖ interakcje z innymi lekami
- ❖ częstość i wielkość dawek stosowanych przy wielokrotnym podaniu leku

ZASTOSOWANIE FARMAKOKINETYKI

- ❖ **Modyfikacja struktury substancji chemicznej w celu osiągnięcia wymaganych parametrów farmakologicznych.**
- ❖ **Optymalizacja cząsteczki leku i jego postaci w fazie projektowania nowych leków.**
- ❖ **Znajomość parametrów farmakokinetycznych jest niezbędna do rejestracji nowych oryginalnych i generycznych leków.**
- ❖ **Badania biorównoważności.**
- ❖ **W terapii monitorowanej**

FARMAKOKINETYKA STOSOWANA

Farmakokinetyka stosowana **w praktyce farmaceuty aptecznego** to wiedza specjalistyczna, która ma wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii.

Analiza farmakokinetyczna to główne narzędzie **pracy farmaceuty klinicznego** w celu indywidualizacji farmakoterapii.



Analiza farmakokinetyczna znajduje w praktyce odzwierciedlenie w farmakoterapii określonej populacji pacjentów i dla niektórych substancji

Farmakokinetyka kliniczna

zastosowanie farmakokinetyki w celu bezpiecznego i skutecznego leczenia indywidualnego chorych oraz optymalizacji farmakoterapii.

- ❖ niewydolność nerek i wątroby**
- ❖ antybiotykoterapia**
- ❖ u osób starszych**
- ❖ w trakcie równoczesnego podawania kilku leków**

FARMAKOKINETYKA POPULACYJNA

Zajmuje się określaniem parametrów farmakokinetycznych, przewidywaniem stężeń oraz ustalaniem schematu dawkowania u indywidualnego chorego na podstawie jednego stężenia leku we krwi i na podstawie populacyjnych wartości parametrów farmakokinetycznych, ich odchyłeń standardowych oraz danych fizjologicznych, takich jak: wiek, płeć, wzrost, masa ciała, klirens kreatyniny itp.

Metoda wymaga korzystania z programów komputerowych.

FARMAKOKINETYKA POPULACYJNA

W praktyce populacyjna analiza farmakokinetyczna pozwala zrozumieć farmakokinetykę leku w danej **populacji** (np. u pacjentów w wieku podeszłym, u niemowląt i małych dzieci), bądź w poszczególnych **subpopulacjach** (np. u pacjentów z niewydolnością nerek).



Ustalenie dawki i schematu dawkowania w danej populacji

(Analizy takie przeprowadzane są podczas prac rozwojowych nad nowymi lekami – szczególnie faza I i II badań klinicznych)

FARMAKOKINETYKA POPULACYJNA

- **Zbiera dane farmakokinetyczne pochodzące od pacjentów, którzy są grupą docelową dla leku**
- **Identyfikuje i mierzy zmienności w czasie badań nad nowym lekiem**
- **Identyfikuje czynniki demograficzne (pochodzenie etniczne), fizjologiczne (wiek, ciąża), patofizjologiczne (niewydolność narządów), środowiskowe (palenie), interakcje**
- **Szacuje ilościowo wielkość zmienności (międzyosobniczej i osobniczej) w populacji docelowej (duża zmienność → zmniejsza skuteczność i bezpieczeństwo leku)**

CHRONOFARMAKOKINETYKA

**OPISUJE ZALEŻNOŚĆ LOSÓW LEKU W USTROJU
OD RYTMÓW BIOLOGICZNYCH, JEST DZIEDZINĄ
CHRONOFARMAKOLOGII**

***Rytm biologiczny – okresowe natężenie procesów biologicznych i funkcji życiowych organizmu uzależnione od czynników związanych z porą roku, obrotom Ziemi dookoła własnej osi, czy czynników wewnątrzustrojowych**

Rytmy można klasyfikować ze względu na czas trwania lub przyczynę.

Czas trwania	Przyczyna
Rytmy ultradialne – poniżej 24h (np. rytm skurczów serca, oddechowy)	Endogenne (niezależne od zmian środowiska – np. rytm fazy REM)
Rytmy okołodobowe – $\pm 24h$ (np. rytmy wydzielania hormonów, ciśnienie krwi)	Egzogenne (warunkowane przez rytmicznie występujące zmiany środowiska tkj. zmiany atmosferyczne, zmiany społeczne)
Rytmy infradobowe – powyżej 24h <ul style="list-style-type: none">•okołotygodniowe (np. organizacja życia towarzyskiego)•okołomiesięczne (np. cykl hormonalny u kobiet, regeneracja naskórka)•okołoroczne (np. depresja sezonowa)	

Dobowe wydzielanie związków endogennych

➤ **Rano (24-6)**: prolaktyna, melatonina, ACTH, FSH, LH, kortyzol, aldosteron

➤ **Przed południem (6-12)**: testosteron, angiotensyna, katecholaminy, insulina

➤ **Po południu (12-18)**: białka osocza

➤ **Wieczorem (18-24)**: HCl, kwas mlekowy, fosfataza zasadowa, triglicerydy, cholesterol

WPŁYW RYTMÓW BIOLOGICZNYCH NA FARMAKOKINETYKĘ LEKÓW:

➤ **WCHŁANIANIE** – zależne od rytmu biologicznego procesów fizjologicznych np. wydzielania śliny i soków żołądkowych, pasażu jelitowego, aktywności enzymów trawiennych, perfuzji wątrobowej

➤ **DYSTRYBUCJA** – zależna od rytmu biologicznego przepływu tkankowego (przewaga układu współczulnego w dzień i przywspółczulnego w nocy) i zmiennego stężenia białek osocza (max. stężenie białek osocza około północy – istotne dla leków wiążących się z białkami powyżej 80%)

➤ **METABOLIZM** – zależny od zmiennej aktywności enzymów wątrobowych (największa aktywność w godzinach popołudniowych – istotne dla leków o silnym efekcie I przejścia) i nasilonego przepływu przez wątrobę

➤ **WYDALANIE** – zależne od zmienności dobowej filtracji kłębuszkowej i resorpcji zwrotnej, a także okołodobowych zmian pH

UWZGLĘDNIENIE RYTMÓW DOBOWYCH I ICH WPŁYWU NA FARMAKOKINETYKĘ LEKÓW PROWADZI DO SKUTECZNIEJSZEJ FARMAKOTERAPII.

Farmakoterapia w oparciu o chronofarmakokinetkę pozwala na:

- Dostosowania schematu dawkowania do rytmu biologicznego
- Opracowania postaci farmaceutycznej, która zapewni odpowiednie uwalnianie leku (opóźnione lub przyspieszone) lub stałe, niezależne od pory dnia i rytmów dobowych

FARMAKOKINETYKA ENANCJOSELEKTYWNA

Enancjomery – związki, które są wzajemnymi odbiciami lustrzanymi, nie dającymi się na siebie nałożyć

Różnice w działaniu enancjomerów:

- oba enancjomery są czynne farmakologicznie, przy czym aktywność poszczególnych enancjomerów może różnić się ilościowo (np. ibuprofen – stosowany jako mieszanina R(-) i S(+))
- tylko jeden z enancjomerów jest czynny farmakologicznie (np. R(-)-propranolol)
- enancjomery wykazują odmienną, ale pożądaną aktywność farmakologiczną (np. R(-)- i S(+)-sotalol)
- jeden z enancjomerów wykazuje działanie **terapeutyczne**, drugi posiada **aktywność niepożądaną** (np. R(-)-karnityna, R(-)-talidomid)

FARMAKOKINETYKA ENANCJOSELEKTYWNA

Enancjomery mogą się różnić farmakokinetyką!

- wchłanianie za pomocą transportu aktywnego enancjomerów może być stereoselektywne
- dostępność biologiczna enancjomerów może się różnić
- dystrybucja enancjomerów może wykazywać stereoselektywność
- może dochodzić do selektywnego wiązania z białkami
- może dochodzić do selektywnego wydalania
- ryzyko błędnych obliczeń dostępności biologicznej i ułamka wchłoniętej dawki w przypadku enancjomerów tego samego związku²¹

FARMAKOKINETYKA ENANCJOSELEKTYWNA TRAMADOLU

- **TRAMADOL** podawany jest w formie racematu
- enancjomery (+) i (-) i ich metabolity działają odmiennie, ale synergistycznie doprowadzają do zmniejszenia bólu
- (+)-tramadol jest inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny
- (-)-tramadol hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny
- (+)-enancjomer metabolitu O-desmetylotramadolu (CYP2D6), wykazuje największe powinowactwo do receptorów opioidowych, ale uznaje się także, że jest odpowiedzialny za większość działań niepożądanych

FARMAKOKINETYKA ENANCJOSELEKTYWNA TRAMADOLU

genotyp pacjenta decyduje o szybkości pojawienia się efektów terapeutycznych i działań niepożądanych

- badanie zdrowych ochotników, u których oznaczono stężenie leku i enancjomerów we krwi (LC-MS/MS) po podaniu tramadolu w dawce 50 mg lub 100 mg
- wykonano badania farmakogenetyczne - oznaczono genotyp (RT-PCR) względem CYP2D6 (szybcy/wolni metabolizerzy)
- zaobserwowano korelację między stężeniami wszystkich enancjomerów, a czasem jaki upłynął od momentu podania leku
- zaobserwowano największy wzrost stężenia metabolitów u szybkich metabolizerów
 - stężenia enancjomerów we krwi mogą być wykorzystywane
 - do ustalenia kiedy została przyjęta dawka leku



BADANIA FARMAKOKINETYCZNE

Analiza farmakokinetyczna

**opiera się na oznaczonych doświadczalnie
stężeniach leku we krwi
lub jego ilości wydalonej z moczem**

Koncepcja modelu farmakokinetycznego

- ❖ Modele oparte na teorii kompartmentowej
- ❖ Modele oparte na teorii momentów statystycznych
- ❖ Modele fizjologiczne
- ❖ Modele mieszane

„Wszystkie modele są złe, ale niektóre z nich są użyteczne.”

Motulsky H., Christopoulos A. 2003

MODEL KOMPARTMENTOWY

Układ kompartmentów oddzielonych od siebie błonami, przez które lek lub jego metabolity mogą przechodzić z mierzalną szybkością.

Kompartament

**Obszar kinetycznie jednorodny
tzn. taki, w którym lek po rozmieszczeniu
ma jednakowe stężenie w danym
momencie czasowym.**

**Kompartament jest pojęciem funkcjonalnym,
przeważnie nie związanym z określonym obszarem anatomicznym,
określa właściwości ustroju
w stosunku do danego środka leczniczego.**

Kwalifikowanie do modelu kompartmentowego

Ustrój w stosunku do substancji zachowuje się jak układ jednokompartmentowy gdy:

1. substancja lecznicza zostaje bardzo szybko i równomiernie rozmieszczona w płynach ustrojowych i tkankach
2. lub membrany oddzielające poszczególne narządy są nieprzepuszczalne dla środka leczniczego

np.: dożylnie wprowadzony dekstran nie przenikający poza układ krążenia - krew odgraniczona od reszty ustroju ścianą naczyń jest w tym przypadku układem jednokompartmentowym.

Model jednokompartamentowy

Model w którym obowiązują następujące założenia:

- ❖ lek zaabsorbowany został do jednej przestrzeni**
- ❖ lek ten tylko z tej przestrzeni jest eliminowany**
- ❖ nie ulega żadnym mechanizmom dystrybucji i redystrybucji**

Kwalifikowanie do modelu kompartmentowego

Model dwu- lub więcej kompartmentowy

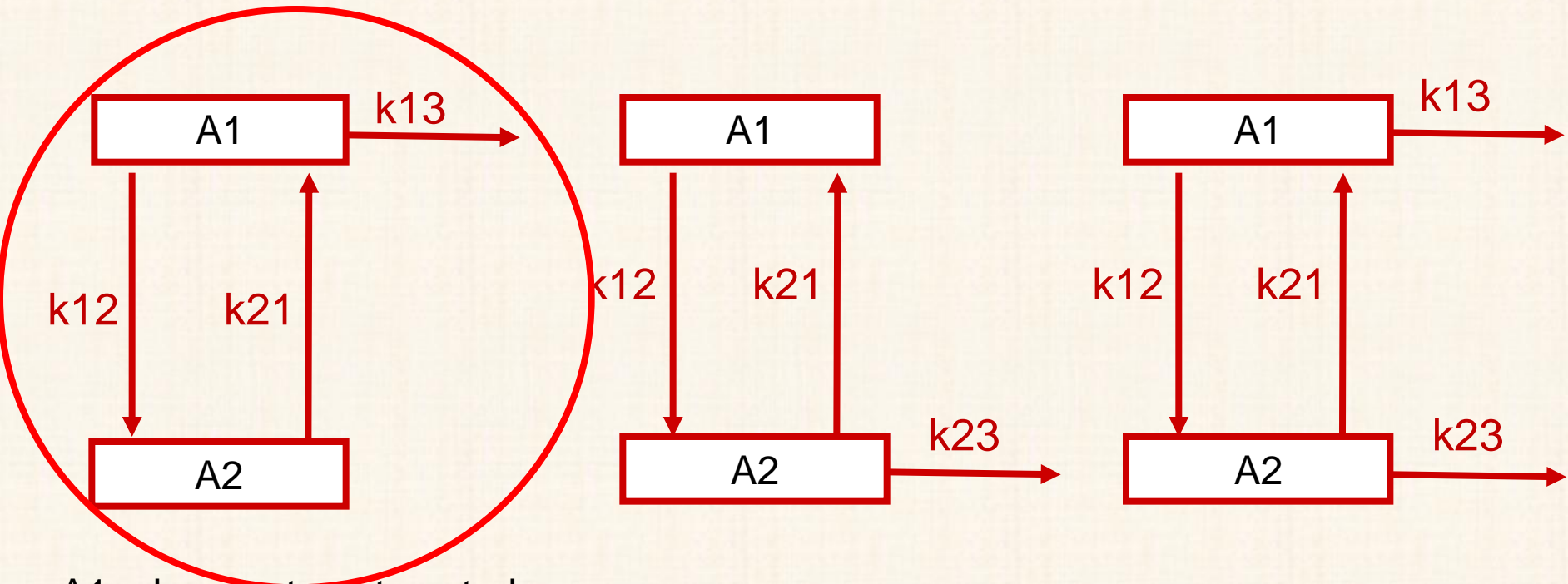
jeżeli substancja lecznicza rozdziela się nierównomiernie i przechodzi z jednego miejsca w inne z mierzalną szybkością.

Model dwukompartmentowy wyróżnia się:

- ❖ kompartmem centralnym, w skład którego wchodzi krew i dobrze unaczynione tkanki i narządy (wątroba, nerki)
- ❖ kompartmem tkankowym, w skład którego wchodzi tkanki i narządy słabiej unaczynione.

Model dwukompartментowy

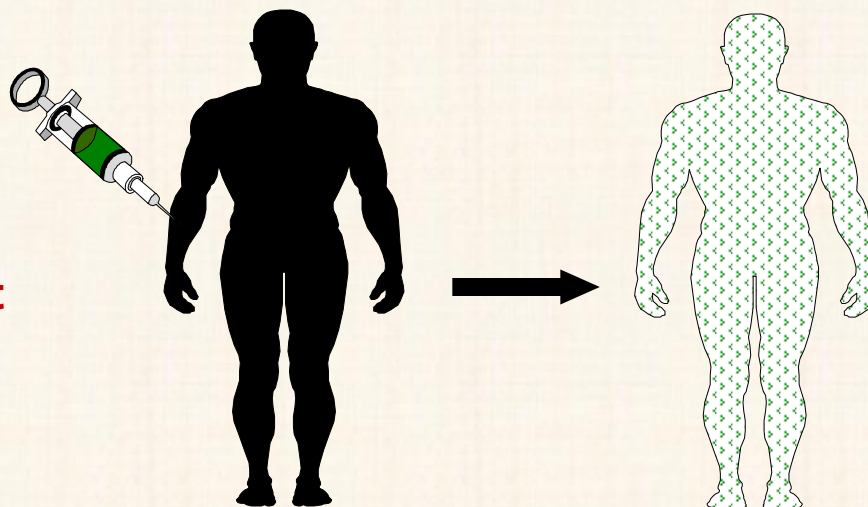
możliwe są 3 rodzaje modeli dwukompartментowych



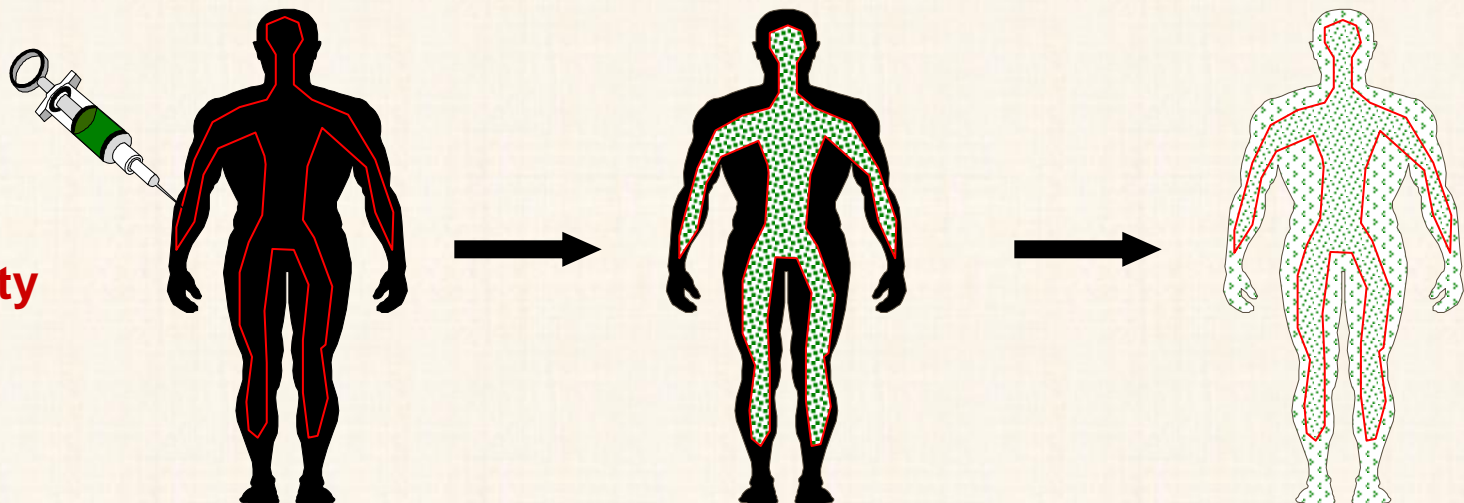
A1 – kompartment centralny
A2 – kompartment tkankowy
 k_{12} , k_{21} – stałe szybkości dystrybucji
 k_{13} , k_{23} – stałe szybkości eliminacji

Podsumowanie teorii kompartmentowej

Jeden kompartment



Dwa kompartmenty



Przed dystrybucją

Po dystrybucji



- **Zaznacz prawidłowe stwierdzenie. Model jednokompartentowy jest modelem w którym:**
 - a) lek został zaabsorbowany do jednej przestrzeni
 - b) lek ten nie jest eliminowany z danej przestrzeni
 - c) lek ulega mechanizmom dystrybucji i eliminacji
 - d) żadna odpowiedź nie jest prawidłowa

LOSY LEKU W USTROJU

LIBERATION (uwalnianie)

uwalnianie substancji leczniczej z jego postaci

ABSORPTION (wchłanianie)

przemieszczanie się substancji leczniczej z miejsca podania do krwioobiegu i/lub chłonki

DISTRIBUTION (rozmieszczenie)

odwracalne przejście substancji leczniczej z krwi krążącej do tkanek

METABOLISM (metabolizm)

nieodwracalny proces przemiany cząsteczki substancji leczniczej lub jej metabolitów w pierwotne lub wtórne metabolity pod wpływem reakcji biochemicznych kontrolowanych na drodze enzymatycznej.

EXCRETION (wydalanie)

nieodwracalny proces usuwania niezmienionej lub zmienionej (metabolity) substancji leczniczej z organizmu.

1. Parametry wchłaniania:

- stała szybkości wchłaniania
- dostępność biologiczna

A

2. Parametry rozmieszczenia:

- stała szybkość dystrybucji
- objętość dystrybucji
- stopień wiązania z białkami

D

M

3. Parametry eliminacji :

- stała szybkość eliminacji
- biologiczny okres półtrwania

E

WCHŁANIANIE

mechanizmy transportu:

- ❖ **dyfuzja bierna**
- ❖ **transport ułatwiony**
- ❖ **transport aktywny**
- ❖ **transport konwekcyjny**
- ❖ **transport przez utworzenie pary jonowej**
- ❖ **pinocytoza**

STAŁA SZYBKOŚĆ WCHŁANIANIA - k_a

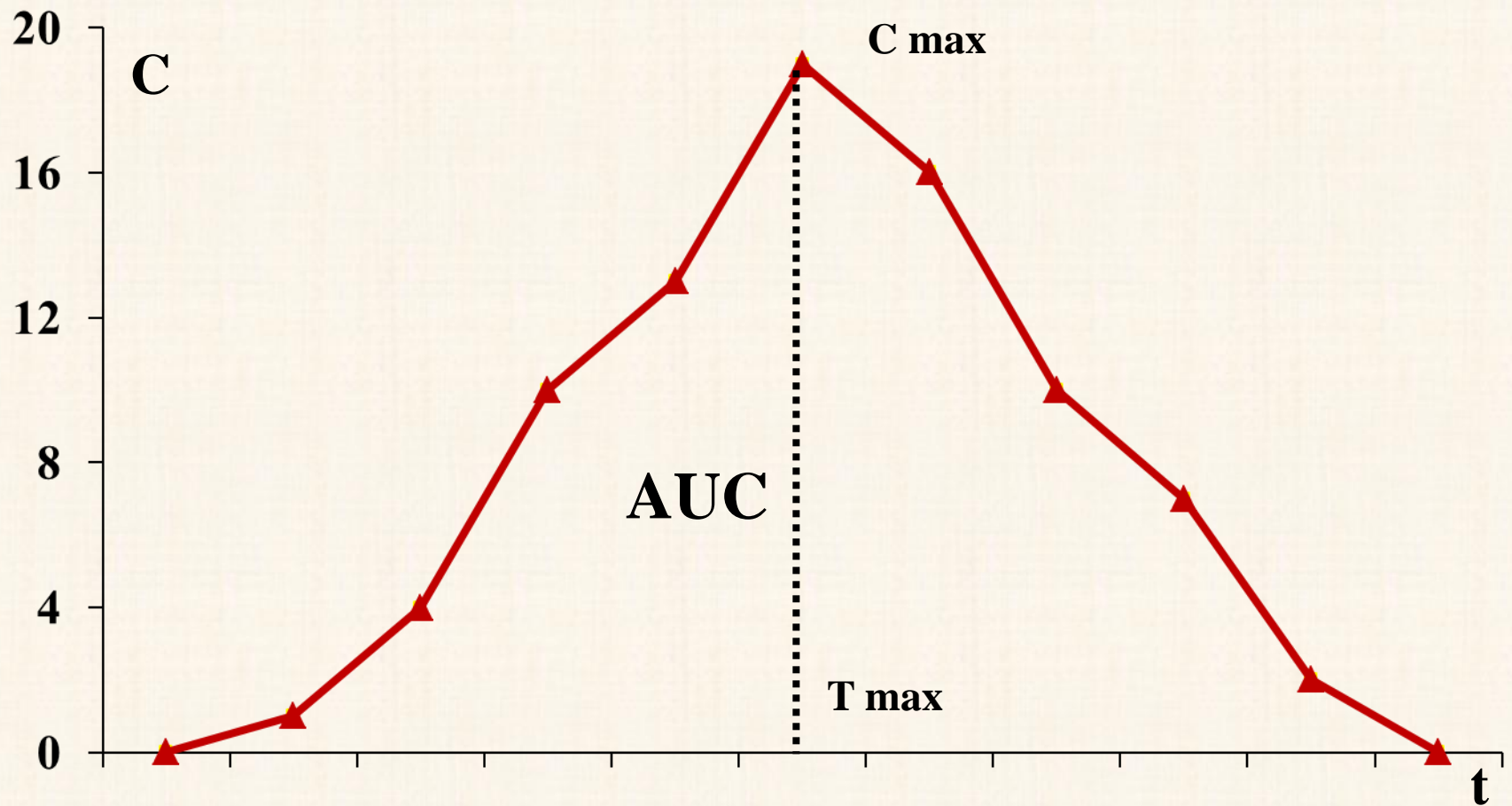
Opisuje dynamikę zmian stężenia leku
w czasie jego wchłaniania

Wchłanianie jest zależne od:

- 1. właściwości fizykochemiczne substancji farmakologicznie czynnej – lipofilność**
- 2. pH środowiska w jakim znalazł się lek**
- 3. przepływu krwi przez tkankę z której lek jest wchłaniany**

DOSTĘPNOŚĆ BIOLOGICZNA

Określa część dawki leku, która przedostała się z miejsca podania do krwioobiegu oraz szybkość tego procesu.



AUC
C_{max} i T_{max}

– określa ilość leku jaka dostaje się do krążenia
 – służą do określenia szybkości z jaką substancja lecznicza dostaje się do krążenia

*EBA – (z ang. *Extent of BioAvailability*) stopień dostępności biologicznej

Wskaż jakie parametry określają biodostępność leku:

1. pole pod krzywą stężenie czas (AUC)
2. biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$)
3. czas osiągnięcia stężenia maksymalnego leku (t_{max})
4. stężenie maksymalne leku (C_{max})
5. objętość dystrybucji (V_d)

- a. 2, 3, 4
- b. 2, 4, 5
- c. 1, 3, 4
- d. 1, 2, 5



Prawidłowa odpowiedź: c.

Dostępność biologiczna określa proporcję między ilością podanego leku, a ilością leku przedostającą się do układu krążenia. Dostępność biologiczną wyznacza się tylko dla podania pozanaczyniowego, ponieważ po podaniu dożylnym jej wartość wynosi 100% lub 1. Miarą ilości leku, jaka dostaje się do krążenia, jest pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC), a miarą szybkości z jaką substancja dostaje się do krążenia jest czas (t_{max}), w którym występuje maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}).

DYSTRYBUCJA

Czynniki wpływające na proces dystrybucji:

- ❖ **ukrwienie tkanek**
- ❖ **szybkości przepływu krwi przez tkanki**
- ❖ **stopień wiązania substancji leczniczej z białkami osocza, tkankami**
- ❖ **zdolność przechodzenia przez błony biologiczne**

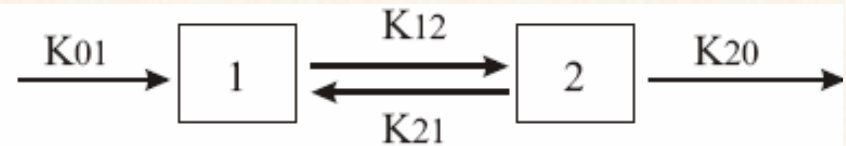
STAŁA SZYBKOŚCI DYSTRYBUCJI – k_{12} , k_{21}

**Charakteryzuje przebieg procesów dystrybucji,
opisując ich dynamikę**

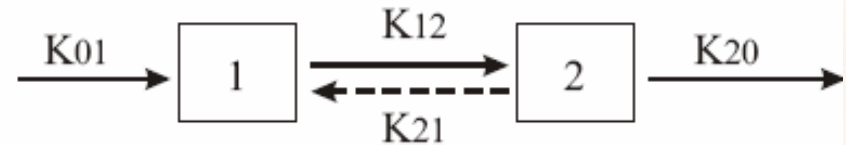
**Szybkiej dystrybucji z kompartmentu centralnego
do tkanek ulegają leki lipofilne i niezwiązane
z białkami krwi.**

Podział procesów dystrybucji

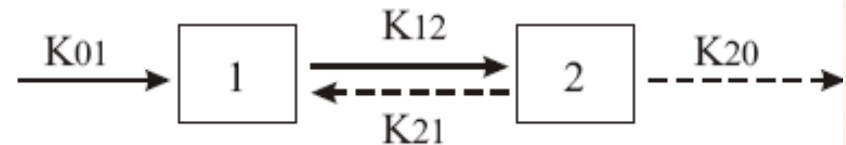
Dystrybucja: $K_{21} \leq K_{12}$



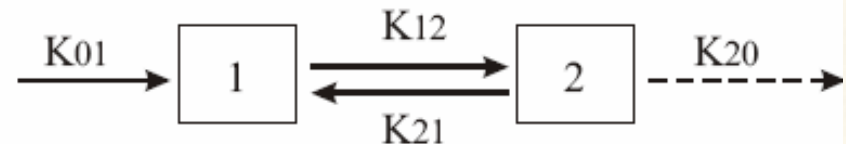
Dystrybucja selektywna: $K_{21} < K_{12}$



Odkładanie: $K_{21} \ll K_{12}$ $K_{20} \ll K_{12}$



Kumulacja: $K_{20} \ll K_{12}$ $K_{21} \leq K_{12}$



1 – organizm, 2 – tkanka

K_{01} - stała szybkości absorpcji

K_{20} - stała szybkości eliminacji

K_{12} - stała szybkości dystrybucji leku do tkanki

K_{21} - stała szybkości redystrybucji leku z tkanki

OBJĘTOŚĆ DYSTRYBUCJI – V_d

Jest to hipotetyczna objętość płynów ustrojowych w której po równomiernym rozmieszczeniu lek mógłby uzyskać takie samo stężenie jakie znajduje się w osoczu.

$$A = V_d \times C$$

A – ilość substancji leczniczej w organizmie

C – stężenie substancji leczniczej w osoczu

ZALEŻNOŚĆ ROZMIESZCZENIA LEKU W ORGANIZMIE OD OBJĘTOŚCI DYSTRYBUCJI

Vd = 5 l (4,3% masy ciała)	lek ulega dystrybucji tylko w układzie krążenia
Vd = 10-20 l (15-27% masy ciała)	lek ulega dystrybucji w płynie zewnątrzkomórkowym
Vd = 25-30 l (35-42% masy ciała)	lek ulega dystrybucji w płynie wewnątrzkomórkowym
Vd = 40 l (60% masy ciała)	lek ulega dystrybucji we wszystkich płynach ustrojowych
Vd > 100% masy ciała	lek wiąże się w bardzo znacznym stopniu z materiałem biologicznym

Klinicznie istotny jest współczynnik dystrybucji, który określa ułamek objętości ciała (które przyjmujemy za 1) do której dociera lek.

Δ' – względna Vd
 BW – ciężar ciała

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

- Współczynnik dystrybucji jest charakterystyczny dla danego leku
- Dla większości leków jest mniejszy od 1 (większy od jednego tylko dla leków silnie wiążących się z białkami lub tkanką kostną czy tłuszczową)

WIAZANIE SUBSTANCJI LECZNICZEJ Z BIAŁKAMI

- 1. O efekcie farmakologicznym decyduje ilość wolnej substancji leczniczej w pobliżu receptora.**
- 2. Stężenie wolnej substancji leczniczej w biofazie decyduje o wystąpieniu, sile i czasie działania terapeutycznego.**

Część związana z białkami staje się biologicznie nieczynna:

- ❖ nie przechodzi przez błony biologiczne,**
- ❖ nie może opuścić łożyska naczyniowego,**
- ❖ nie ulega dystrybucji, biotransformacji ani eliminacji**

WIĄZANIE SUBSTANCJI LECZNICZEJ Z BIAŁKAMI

Stopień wiązania substancji leczniczej z białkiem może przyjmować wartości w granicach **0 – 1**.

JEŚLI:

- ❖ stopień wiązania z białkiem jest większy od 0,9 – leki silnie wiążą się z białkami,
- ❖ stopień wiązania jest równy lub mniejszy od 0,2 - leki niewiążące się z białkiem, bądź wiążące się w nieznacznym stopniu

*EPB – (z *ang. Extent of Protein Binding*) stopień wiązania z białkami

ELIMINACJA = METABOLIZM + WYDALANIE

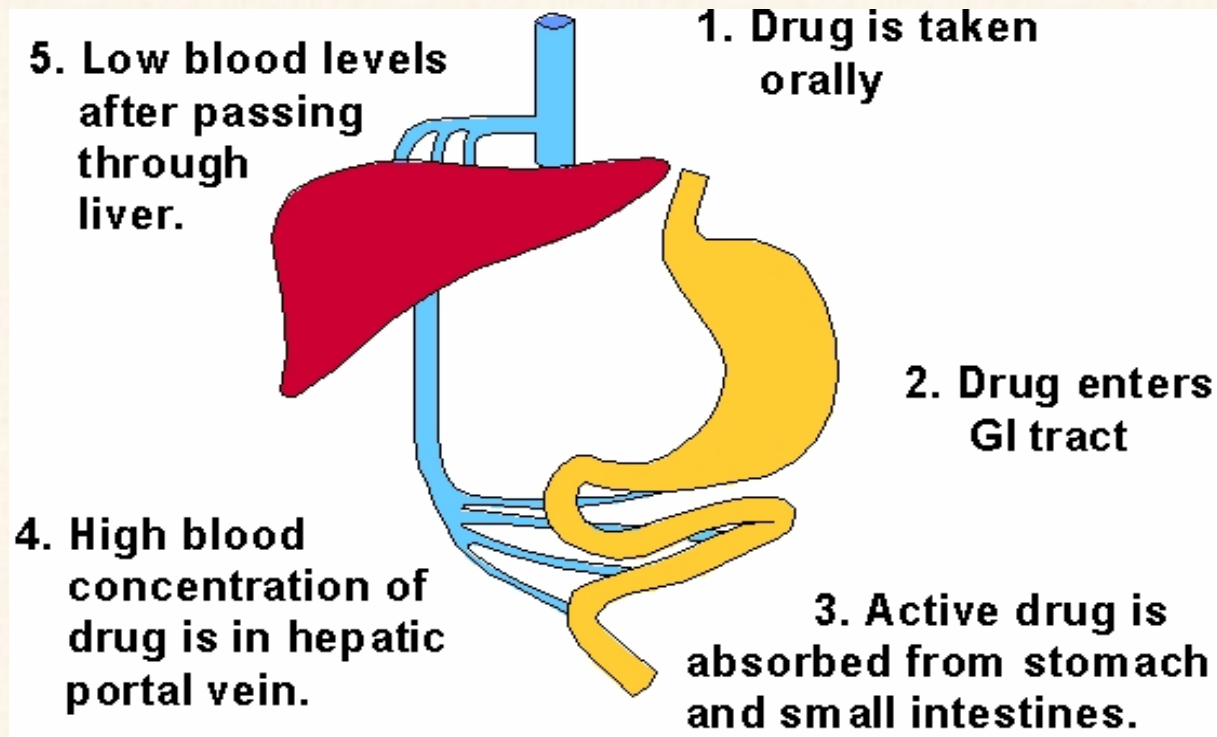
METABOLIZM/ BIOTRANSFORMACJA

Miejsce: wątroba oraz inne tkanki

Etapy: reakcje I i II fazy

EFEKT PIERWSZEGO PRZEJŚCIA

Określa zjawisko zmniejszania się w procesie wchłaniania ilości substancji leczniczej w czasie przenikania przez błony przewodu pokarmowego i przejścia przez wątrobę.



WYDALANIE

Drogi wydalania:

- ❖ **nerki**
- ❖ **pozanerkowo (z żółcią, przez płuca, jelita, skórę, ze śliną, z mlekiem, kałem)**

STAŁA SZYBKOŚĆ ELIMINACJI – K

Określa ułamek dawki leku eliminowanej z organizmu w jednostce czasu.

$$K = K_E + K_M$$

KE - stała szybkości dla procesów wydalania

KM - stała szybkości dla procesów metabolizmu

Mechanizm eliminacji leku jest uzależniony od trzech podstawowych „narzędzi” jakimi dysponuje organizm:

- ❖ obecności enzymów metabolizujących cząsteczkę leku
- ❖ przepływu krwi i innych płynów ustrojowych przez tkanki
- ❖ aktywnego wypompowywania leku przez białka typu P-gp

BIOLOGICZNY OKRES PÓŁTRWANIA – $t_{0.5}$

$t_{0.5}$ – określa ubytek nie zmienionej substancji leczniczej
(a nie jej metabolitów !!!)
na drodze wydalania lub metabolizmu

Jest to czas niezbędny do zmniejszenia do połowy
stężenia substancji leczniczej we krwi, osoczu
lub surowicy po osiągnięciu równowagi między osoczem
a tkankami.

BIOLOGICZNY OKRES PÓŁTRWANIA – $t_{0.5}$

Zależy od:

- ❖ wielkości dawki
- ❖ różnic w wydalaniu z moczem (pH)
- ❖ różnic osobniczych
- ❖ wieku
- ❖ wiązania z białkami
- ❖ obecności innych leków
- ❖ chorób (nerek i wątroby)

Biologiczny okres półtrwania leku wynosi 6 h. Jeśli następną dawkę leku podano po 2 dniach o tej samej porze to będzie podanie:

- a. jednorazowe
- b. wielokrotne
- c. powodujące wystąpienie stanów stacjonarnych
- d. powodujące addycję dawki



Prawidłowa odpowiedź:

a. Biologiczny okres półtrwania leku to czas, w którym stężenie leku we krwi zmniejszy się do połowy po uprzednim równomiernym rozmieszczeniu leku w ustroju.

Podanie jednorazowe występuje wtedy, gdy podanie kolejnej dawki leku następuje po upływie czasu co najmniej pięciu biologicznych okresów półtrwania ($t_{0,5}$). W tym przypadku byłoby to przed upływem 30 godzin (5×6 godzin). Jeśli lek podawany jest w czasie krótszym niż $5 \cdot t_{0,5}$ to podanie jest wielokrotne.

Umiejętność szybkiego obliczenia, po jakim czasie w organizmie zostanie śladowa ilość leku jest przydatna np. do oszacowania ryzyka interakcji pomiędzy lekami przyjmowanymi w ramach różnych, następujących po sobie terapii.

Pacjent otrzymał dożylnie zawartość ampułki zawierającą 2g substancji czynnej w 2ml leku. Jaka ilość leku pozostanie w organizmie po 12 h, jeżeli $t_{0,5}$ wynosi 6 h?

- a. 1000 mg
- b. 500 mg
- c. 250 mg
- d. 125 mg



Prawidłowa odpowiedź:

b. W organizmie pacjenta po 12 godzinach pozostało 500mg substancji aktywnej.

Pacjent otrzymał 2000 mg leku (dawka początkowa). Jeśli biologiczny okres półtrwania wynosi 6 h, to oznacza to, że po sześciu godzinach od podania leku w organizmie pacjenta została tylko połowa dawki początkowej – 1000mg, a po dalszych sześciu godzinach ilość ta znów zmniejszyła się o połowę.

KLIRENS CAŁKOWITY – CI

**Objętość osocza oczyszczana z substancji leczniczej
w jednostce czasu.**

Jest miarą wydajności eliminacji leku.

Jest to ważny parametr z fizjologicznego punktu widzenia; wyrażany w jednostkach przepływu (**np. ml/min.**).

Klirens całkowity = suma klirensów
zebrana ze wszystkich
narządów odpowiedzialnych za wydalanie leku
(wątroba, nerki, inne narządy).

Uwaga!

$$t_{0,5} = \frac{0,693V}{CL}$$

Oznacza to, że **$t_{0,5}$** ulega wydłużeniu przy niskim klirensie leku bądź przy dużej objętości dystrybucji.

KLIRENS NERKOWY

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

Zależy od:

- ❖ **szybkości procesu przesączania kłębuszkowego leku**
- ❖ **wydalania cewkowego**
- ❖ **wchłaniania zwrotnego leku**

KLIRENS KREATYNINY

Objętość krwi w cm^3 , która zawiera ilość kreatyniny wydalonej w ciągu minuty (**zdrowy człowiek: 80-120 cm^3/min**).

Klirens kreatyniny zmniejsza się w przypadku uszkodzenia nerek oraz z wiekiem !!!!

$$Cl_{kr} = \frac{U \times V}{P}$$

Cl_{kr} – klirens kreatyniny [ml/min.]

U – ilość kreatyniny wydalonej wraz z moczem [mg/ml]

V – diureza [ml/min.]

P – stężenie kreatyniny w osoczu [mg/ml]

Biologiczny okres półtrwania leku wynosi 2 godziny, a objętość dystrybucji 12 litrów. Przyjmując, że lek jest eliminowany głównie przez filtrację kłębuszkową oblicz, ile razy zmieni się wartość biologicznego okresu półtrwania tego leku u pacjenta z klirensiem kreatyniny równym 23 mL/min.

- a. wzrośnie około 3 razy
- b. zmaleje około 6 razy
- c. wzrośnie około 6 razy
- d. zmaleje około 3 razy



Prawidłowa odpowiedź:

- a. Jeśli biologiczny okres półtrwania leku wynosi 2 godziny, a u tego pacjenta wyniesie on aż sześć godzin, to znaczy, że wzrośnie on 3 razy.**

Należy obliczyć biologiczny okres półtrwania dla pacjenta z upośledzoną czynnością nerek korzystając ze wzorów:

$$K = V_d \cdot Cl, \text{ a wiedząc, że } t_{0,5} = 0,693/K$$

zatem

$$t_{0,5} = 0,693 \cdot V_d / Cl = 0,693 \cdot 12 \text{ L} / 0,023 \text{ L/min} = 362 \text{ min} = 6 \text{ h}$$

KLIRENS WĄTROBOWY

Objętość krwi przepływającej przez wątrobę, jaka zostaje oczyszczona z leku w jednostce czasu.

Zależy od:

- ❖ **szybkości przepływu krwi przez wątrobę**
- ❖ **aktywności enzymów mikrosomalnych wątroby**
- ❖ **wiązania leku z białkami krwi**

FIZJOLOGICZNY MODEL KLIRENSU

Lek w stężeniu C_i trafia do narządu wydalniczego

opuszcza go w stężeniu C_a



Wartość Q oznacza szybkość przepływu krwi przez narząd.

Maksymalny klirens przy danej szybkości przepływu krwi przez narząd występuje wtedy, gdy cała przepływająca przez ten narząd krew jest oczyszczana z leku ($CL = Q$).

Częściową eliminację można określić ilościowo za pomocą **współczynnika ekstrakcji ε** , który odpowiada odsetkowi usuniętego leku

$$CL = Q \cdot \varepsilon$$

Obliczanie współczynnika ekstrakcji

Współczynnik ε oblicza się na podstawie wartości stężenia leku we krwi napływającej do narządu wydalającego (C_i) i stężenia we krwi wypływającej z tego narządu (C_a).

$$\varepsilon = \frac{C_i - C_a}{C_i}$$

Współczynnik ε przyjmuje wartości między 0 a 1

$\varepsilon = 0$ oznacza, że dany lek nie jest w ogóle eliminowany z krwi przepływającej przez dany narząd wydalniczy, podczas gdy $\varepsilon = 1$ oznacza całkowitą eliminację leku.

$\varepsilon = 0,5$ oznacza zmniejszenie stężenia leku podczas przepływu krwi przez narząd wydalniczy o 50%.

Zatem:

- maksymalny klirens wątrobowy równy jest przepływowi krwi przez wątrobę (około 1500 ml/min),
- maksymalny klirens nerkowy równy jest przepływowi krwi przez nerki (około 650 ml/min).



- **Podstawowe parametry farmakokinetyczne procesu eliminacji to:**
- a) stała szybkości eliminacji
- b) biologiczny okres półtrwania
- c) klirens
- d) wszystkie prawidłowe

Podanie leku pacjentowi z genetycznie uwarunkowanym niedoborem izoenzymu metabolizującego ten lek spowoduje:

1. wzrost biologicznego okresu półtrwania leku
 2. wzrost klirensu leku
 3. obniżenie stężenia leku po podaniu dawki standardowej
 4. konieczność obniżenia dawki
- a. 1, 4
 - b. 1, 2
 - c. 3, 4
 - d. 2, 3



Prawidłowa odpowiedź:

- a. Biologiczny okres półtrwania leku zależy od cech osobniczych pacjenta takich jak: płeć, rasa, wiek, stany chorobowe oraz równoczesne podanie innych leków.

U pacjentów, którzy wolno metabolizują lek następuje zwiększenie biologicznego okresu półtrwania, a w związku z tym zachodzi konieczność obniżenia zwykle stosowanej dawki.

KINETYKA ZEROWEGO I PIERWSZEGO RZĘDU

- **Stężenie (C) leku w płynach ustrojowych zmienia się w trakcie wchłaniania, dystrybucji i eliminacji jako funkcja czasu (t) mierzonego od chwili podania leku.**
- **Szybkość tej zmiany wyrażamy matematycznie w postaci równania różniczkowego (dC/dt).**
- **Jeżeli szybkość mierzy się spadkiem stężenia leku, to przed ilorazem dC/dt należy postawić znak minus, jeżeli zaś jego wzrostem – to znak plus.**

KINETYKA ZEROWEGO RZĘDU

***szybkość zmian stężenia leku w czasie jest stała,
nie zmienia się w czasie trwania reakcji,
jest niezależna od stężenia***

$$-\frac{dC}{dt} = k_0$$

k_0 oznacza stałą szybkości zerowego rzędu, a jej jednostką jest *stężenie/czas*.

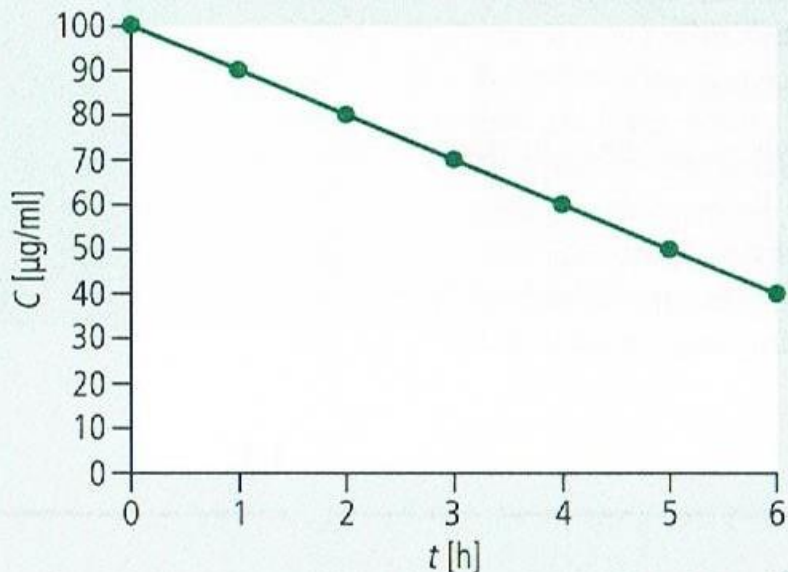
$$C = C_0 - k_0 \cdot t$$

Stężenie C w każdym punkcie czasowym

KINETYKA ZEROWEGO RZĘDU

Kinetyka zerowego rzędu

$C = C_0 - k_0 \cdot t$	t [h]	C [$\mu\text{g/ml}$]
	0	100
	1	90
	2	80
$C_0 = 100 \mu\text{g/ml}$	3	70
$k_0 = 10 \mu\text{g/ml}$	4	60
	5	50
	6	40



W kinetyce zerowego rzędu $t_{0.5}$ nie jest wartością stałą i zależy od stężenia początkowego C_0

$$t_{1/2} = \frac{C_0}{2 \cdot k_0}$$

KINETYKA PIERWSZEGO RZĘDU

**zmiana stężenia leku w czasie nie jest stała,
ale zależy wprost proporcjonalnie
od stężenia leku**

KINETYKA PIERWSZEGO RZĘDU

W jednostce czasu wydalany jest za każdym razem taki sam ułamek dawki podanego leku.

$$-\frac{dC}{dt} = k \cdot C$$

$$C = C_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

Np.: w ciągu godziny wydalana jest dokładnie połowa dawki podanego leku.

KINETYKA PIERWSZEGO RZĘDU

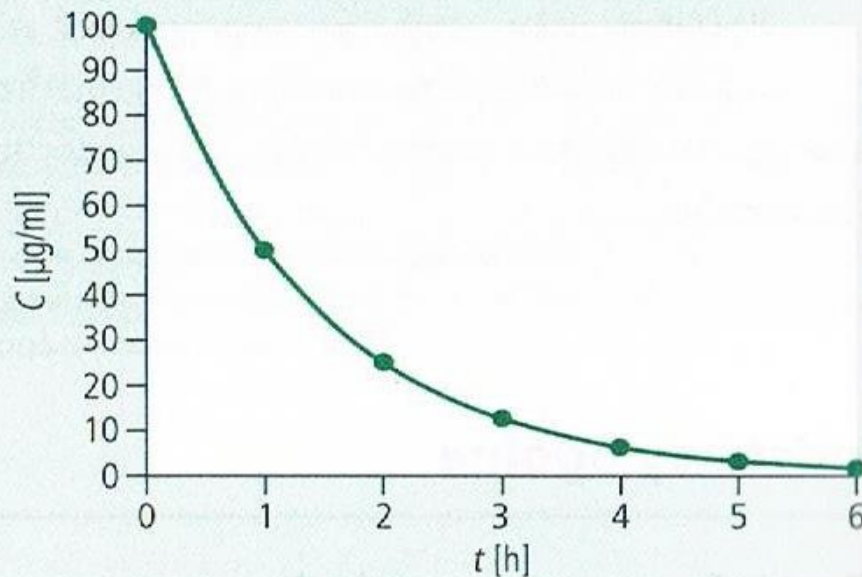
Kinetyka pierwszego rzędu

$$C = C_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

$$C_0 = 100 \mu\text{g/ml}$$

$$k = 0,693 \text{ h}^{-1}$$

t [h]	C [$\mu\text{g/ml}$]
0	100
1	50
2	25
3	12,5
4	6,25
5	3,125
6	1,563



W kinetyce pierwszego rzędu $t_{0,5}$ jest wartością stałą i odwrotnie proporcjonalną do stałej szybkości eliminacji k .

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k}$$

w tym przykładzie $t_{0,5}$ leku zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu wynosi jedną godzinę.

FARMAKOKINETYKA LINIOWA I NIELINIOWA

farmakokinetyka liniowa

- dystrybucja i eliminacja leków zachodzą według kinetyki pierwszego rzędu.
- wielkości parametrów farmakokinetycznych nie zależy od podanej dawki leku.

farmakokinetyka nieliniowa (wysycenia)

- brak stałości w wartościach parametrów farmakokinetycznych w czasie ADME jest powodowany wysyceniem lub przeciążeniem procesów ADME w wyniku zwiększających się wielkości dawek.
- Przyczyny farmakokinetyki nieliniowej:
 - wysycenie enzymów metabolizujących lek
 - wysycenie nośników transportu aktywnego

Nieznaczne zmiany dawki mogą wywołać duże i nieproporcjonalne zmiany w stężeniu leku we krwi w stanie stacjonarnym (np. farmakokinetyka fenytoiny)

WYKORZYSTANIE DANYCH FARMAKOKINETYCZNYCH W SCHEMATACH DAWKOWANIA

Schemat dawkowania

Harmonogram postępowania farmakoterapeutycznego, który uwzględnia prawidłową **wielkość dawki** oraz **częstość dawkowania** niezbędne do uzyskania działania leczniczego lub utrzymania stężenia terapeutycznego substancji leczniczej w organizmie.



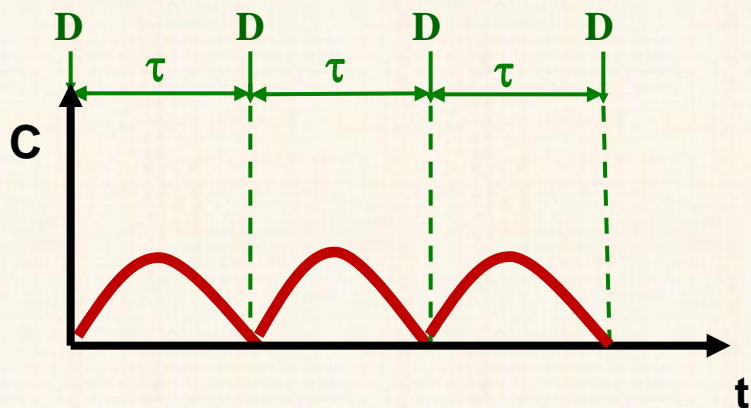
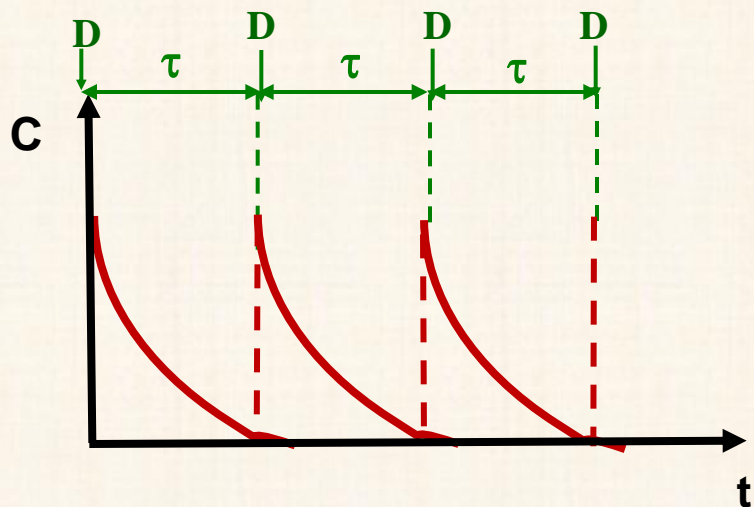
Dawkowanie wielokrotne

Wielkość dawki (D) - ilość substancji leczniczej wyrażona w jednostkach masy (μg , mg, g), jednostkach biologicznych lub innych, którą podaje się jednorazowo.

Częstość (przedział) dawkowania (τ) - przedział czasu między podawaniem poszczególnych dawek podtrzymujących.

Dawkowanie jednorazowe

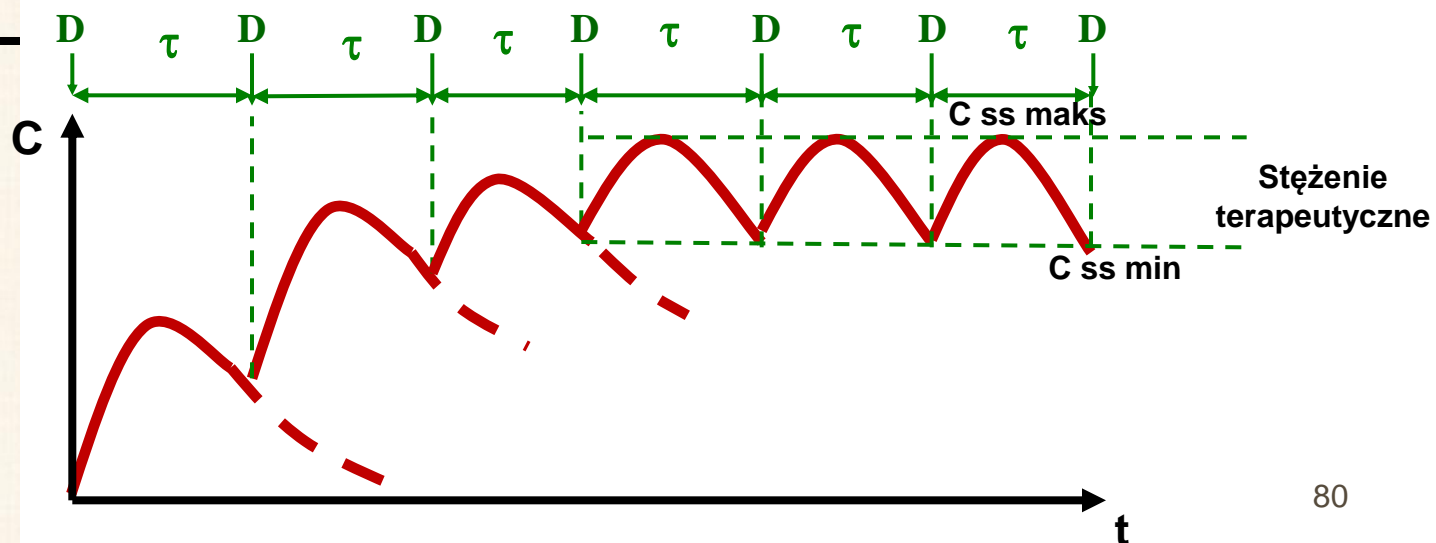
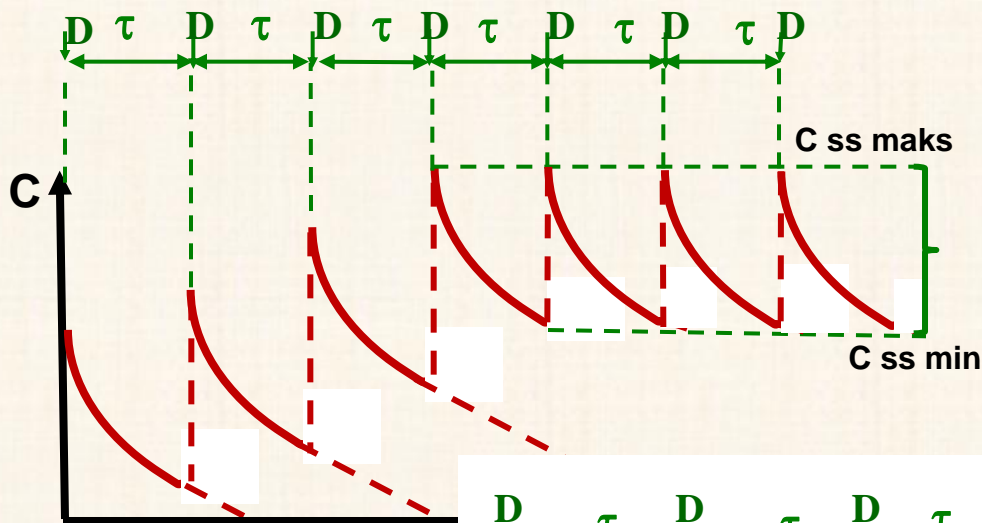
Takie postępowanie, w którym następną dawkę tego samego leku podaje się wówczas, gdy substancja lecznicza z poprzedniej dawki zostanie całkowicie usunięta z organizmu. Najczęściej $\tau \geq 10 t_{0.5}$



$t_{0.5}$	%
1	50
2	25
3	12.5
4	6.25
5	3.125
6	1.5625
7	0.78125
8	0.3906
9	0.195
10	0.097

Dawkowanie wielokrotne

Substancja lecznicza jest podawana w odstępach czasu krótszych niż jest to niezbędne do całkowitej jej eliminacji z organizmu. Powoduje to jej **kumulację** w organizmie.



KUMULACJA

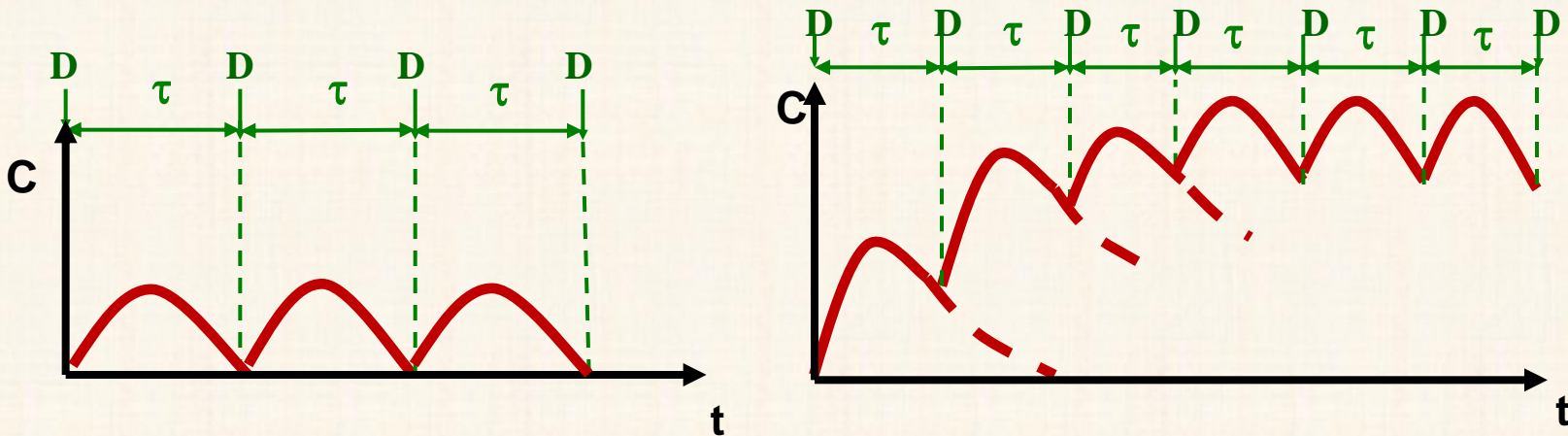
W wyniku wielokrotnego podawania określonej dawki leku w określonych przedziałach czasu τ dochodzi do zjawiska kumulacji leku.

Kumulacja zależy od: $t_{0.5}$ i τ

Kumulacja leku zaznacza się wyraźniej gdy:

$t_{0.5}$ rośnie (K maleje) i maleje τ

$$t_{0.5} = \frac{\ln 2}{K}$$

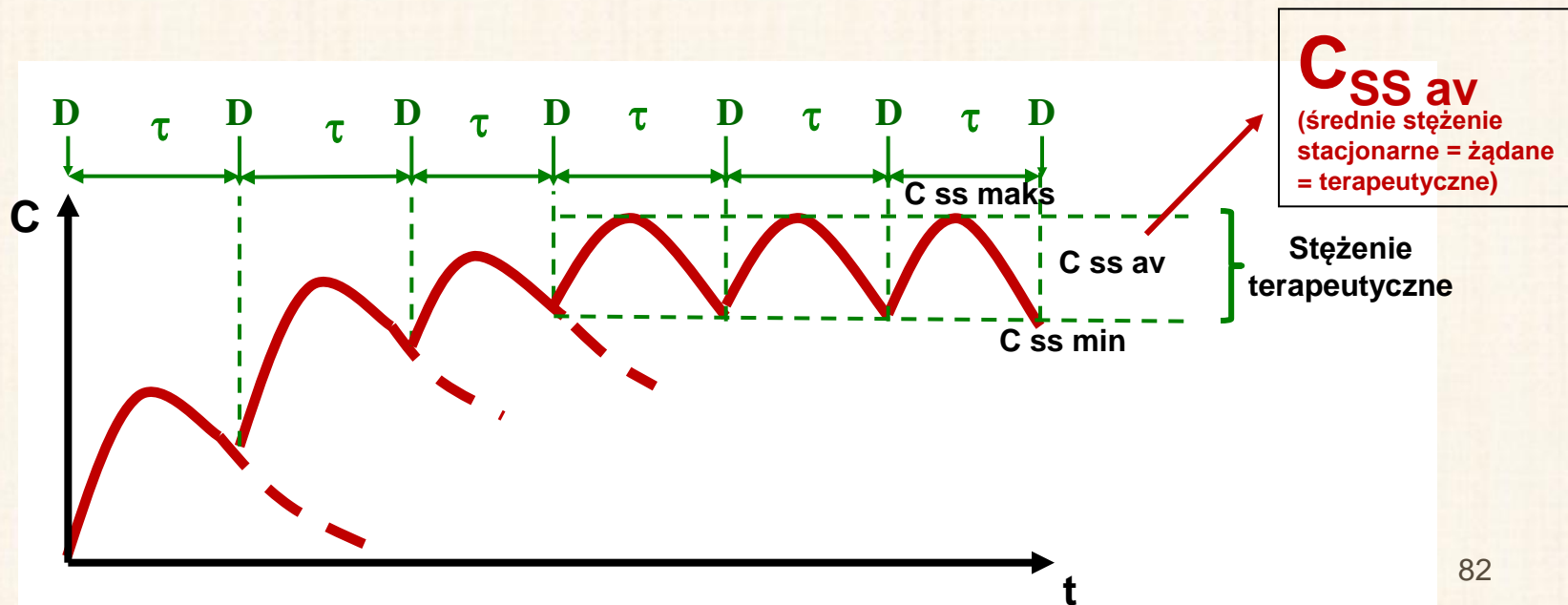


STAN STACJONARNY

Stan, w którym **szybkość wprowadzenia** leku do organizmu jest równa **szybkości eliminacji**.

Stężenie stacjonarne (C_{ss}) – stężenie leku lub metabolitu występujące we krwi i tkankach po osiągnięciu stanu stacjonarnego.

W przedziale dawkowania oscyluje ono pomiędzy wartością **maksymalną ($C_{ss\ max}$)** oraz **minimalną ($C_{ss\ min}$)**.



Stan stacjonarny ustala się po ok. $5 t_{0.5}$,
wobec tego podając lek o długim $t_{0.5}$
należy czekać na jego osiągnięcie
przez kilkanaście godz., a czasami nawet przez kilka dni:

- warfaryna – $t_{0.5} = 24\text{h}$
- digoksyna przy prawidłowej funkcji nerek – $t_{0.5} = 40\text{h}$
- amiodaron – $t_{0.5} = \text{kilka tygodni}$

Z tego też powodu leczenie lekami o długim $t_{0.5}$
rozpoczyna się z reguły podaniem dawki inicjującej D^*



- **Upośledzenie czynności nerek powoduje zmianę takich parametrów farmakokinetycznych jak:**
- a) wydłużenie okresu półtrwania
- b) wydłużenie czasu, po którym osiąga się stan stacjonarny
- c) spadek stałej szybkości eliminacji leku
- d) wszystkie prawidłowe

Dawka inicjująca (uderzeniowa, nasycająca; D^* , D_{Ld})
wielkość dawki rozpoczynającej leczenie tak dobrana, aby uzyskać natychmiast stężenie terapeutyczne, zapewniające działanie lecznicze.

Dawka podtrzymująca (D , D_M)
dawka niezbędna do utrzymania działania leczniczego na poziomie stężenia terapeutycznego w przyjętym schemacie dawkowania.

U pacjenta z niewydolnością krążenia biologiczny okres półtrwania leku wynosi 35 h. Po jakim czasie ustali się stężenie terapeutyczne tego leku w stanie stacjonarnym ?

- a. 1-3 dni
- b. 4-6 dni
- c. 7-11 dni
- d. 12-15 dni



Prawidłowa odpowiedź:

c. Do osiągnięcia warunków tak zwanego *steady-state* potrzeba około 5 czasów połowicznych eliminacji $5 \cdot t_{0,5}$ (niektórzy autorzy podają $7 \cdot t_{0,5}$). Potrzebne obliczenia:

$$35 \text{ h} \cdot 5 = 175 \text{ h}$$

$$175 \text{ h} / 24 \text{ h} = 7,29 \text{ dni}$$

Informacje te mogą być pomocne do oceny skuteczności leków – w niektórych przypadkach pełnej oceny można dokonywać dopiero po uzyskaniu stanu równowagi (*steady state*).

SCHEMATY DAWKOWANIA

❖ **dawkowanie empiryczne** – opiera się na zaleceniach zawartych w informacji o leku, tabelach dawek oraz na ogólnym i osobistym doświadczeniu lekarza; późniejsza modyfikacja może być:

✓ **pragmatyczna** (brak efektu → zwiększanie dawki)

✓ **indywidualna** (kontrola odpowiedzi organizmu na leczenie)



Indywidualizacja farmakoterapii

❖ dawkowanie adaptatywne

- ✓ **opierające się na czynnikach specyficznych dla pacjenta** (np. wiek, choroba) – i monitorowaniu wartości parametru, przy którym pojawi się konkretne działanie leku

Np.: W celu zapobiegania napadom padaczkowym (działanie leku) konieczne jest uzyskanie określonego stężenia leków przeciwpadaczkowych w surowicy (parametr monitorowany), na które wpływa upośledzenie czynności wątroby lub nerek. Dawkowanie adaptatywne uwzględnia upośledzone wydalanie leku i ma na celu uzyskanie pożądanego stężenia we krwi chorego, zapobiegające występowaniu napadów padaczkowych.

dawkowanie adaptatywne z uwzględnieniem kontroli odpowiedzi na lek –

jest to najbardziej wymagająca strategia, która pozwala na ustalenie indywidualnego schematu dawkowania; w początkowym okresie dawkowanie jest empiryczne lub adaptatywne uwzględniające czynniki specyficzne dla pacjenta → kontrola parametrów → modyfikacja schematu... → ... →

Monitorowane parametry mogą mieć charakter **farmakodynamiczny** (np. ciśnienie krwi, INR, glukoza) lub **farmakokinetyczny** (np. stężenie leku w surowicy).

FARMAKOKINETYCZNA INDYWIDUALIZACJA DAWKI

parametr farmakokinetyczny może służyć
optymalizacji i indywidualizacji dawki



Jeżeli znane są:

- ❖ indywidualne cechy pacjenta wpływające na wartości parametrów farmakokinetycznych
- ❖ związek ilościowy pomiędzy wartościami parametrów farmakokinetycznych a efektem terapeutycznym

INDYWIDUALIZACJA DAWKOWANIA

- ❖ **dawkowanie leków na podstawie masy ciała (TBW, IBW)**
 - na podstawie rzeczywistej lub należnej masy ciała, gdy wielkość masy ciała ma istotny wpływ na dystrybucję lub eliminację leku.

*Np. **Diazepam** u pacjentów otyłych –
ze względu na zwiększoną dystrybucję w tkance tłuszczowej u chorego ze
znaczoną nadwagą zwiększa się całkowita objętość dystrybucji*

*dawki standardowe oraz dawka ustalona indywidualnie (w oparciu o IBW)
pomijają dystrybucję do tkanki tłuszczowej i mogą być za małe*

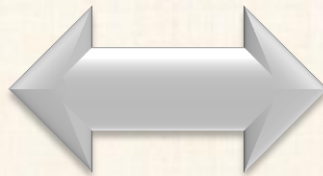
*→ **dawka powinna być wyliczana na podstawie TBW.***

- ❖ **dawkowanie leków na podstawie powierzchni ciała (BSA)**
korelacja BSA z klirensem, sprawdza się tylko w niektórych przypadkach
np. cytostatyki
- ❖ **dawkowanie leków na podstawie docelowego AUC**
docelowe AUC (np. cytostatyki) i GFR
- ❖ **dawkowanie na podstawie monitorowania stężenia leku**
pomiar rzeczywistego stężenia leku w osoczu oraz wyliczenia indywidualnych parametrów farmakokinetycznych pacjenta
- ❖ **dawkowanie leków na podstawie czynności narządów (serce, wątroba, nerki)**
indywidualnie wyznaczone parametry czynnościowe nerek GFR/Cl_{kr} → stała szybkości eliminacji → modyfikacja dawkowania

PODSUMOWUJĄC...

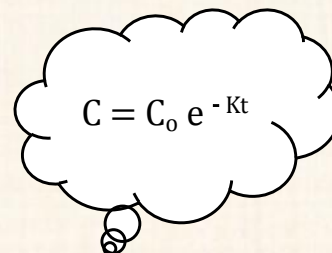
LADME

$$C = C_0 e^{-Kt}$$



Farmakokinetyka w optymalizacji farmakoterapii.

Po co nam znajomość farmakokinytyki???





**Gdzie można
znaleźć
informacje o
farmakokinetyce
leków???**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 24,13 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Czerwone, okrągłe obustronnie wypukłe tabletki (średnica 6 mm, promień krzywizny 9 mm), z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „15” i trójkątem z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w czasie 2-4 godzin po podaniu tabletki.

Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max} .

Z powodu zmniejszonego stopnia wchłaniania określono biodostępność po podaniu doustnym wynoszącą 66% dla tabletki 20 mg w przypadku przyjmowania na czczo. W przypadku przyjmowania

[...]

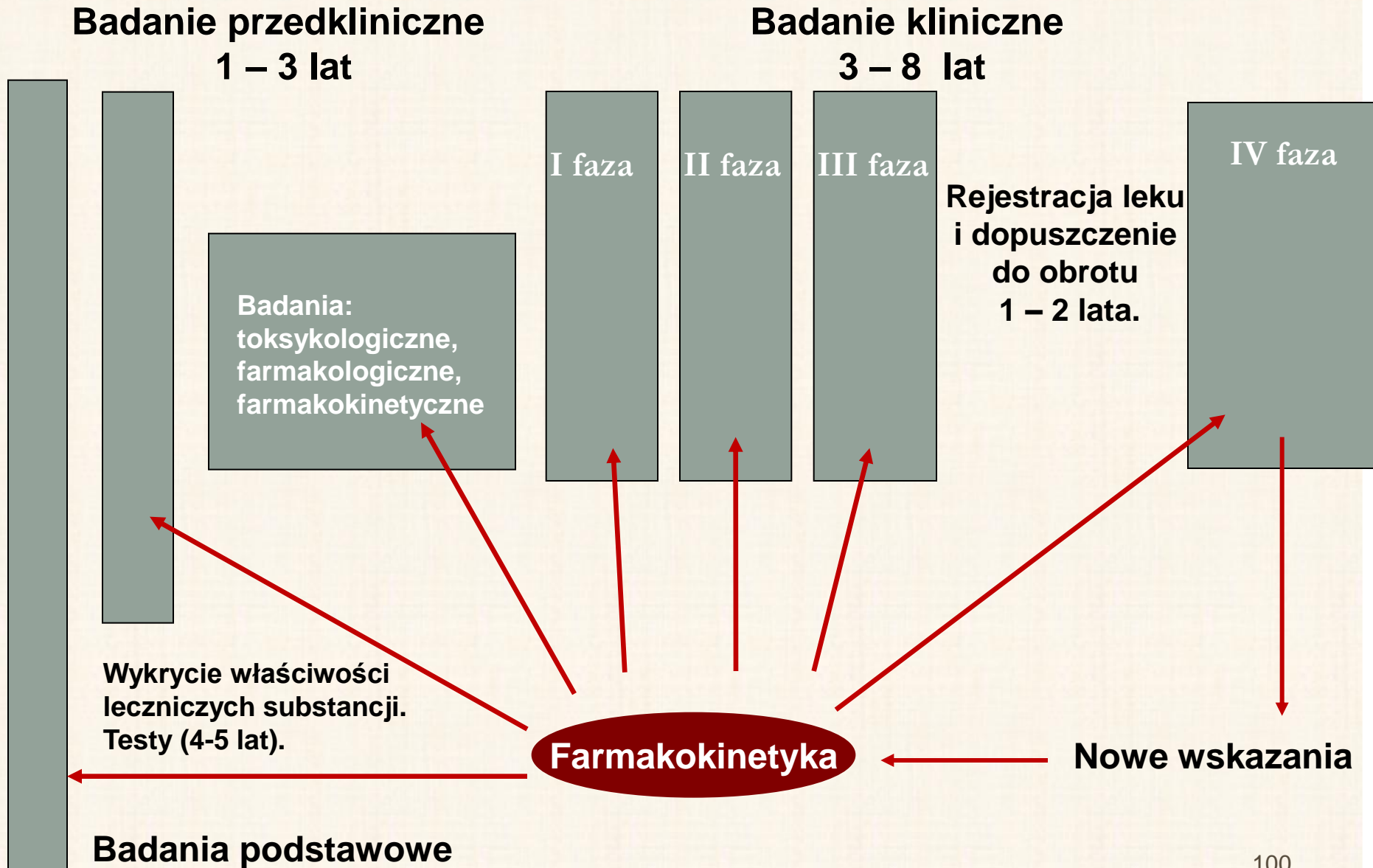
Dystrybucja

U ludzi rywaroksaban w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, w około 92% do 95%, głównie z albuminami. Objętość dystrybucji jest umiarkowana, a objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) wynosi około 50 litrów.



**Skąd biorą się
informacje
o farmakokinetyce
leków w ChPL???**

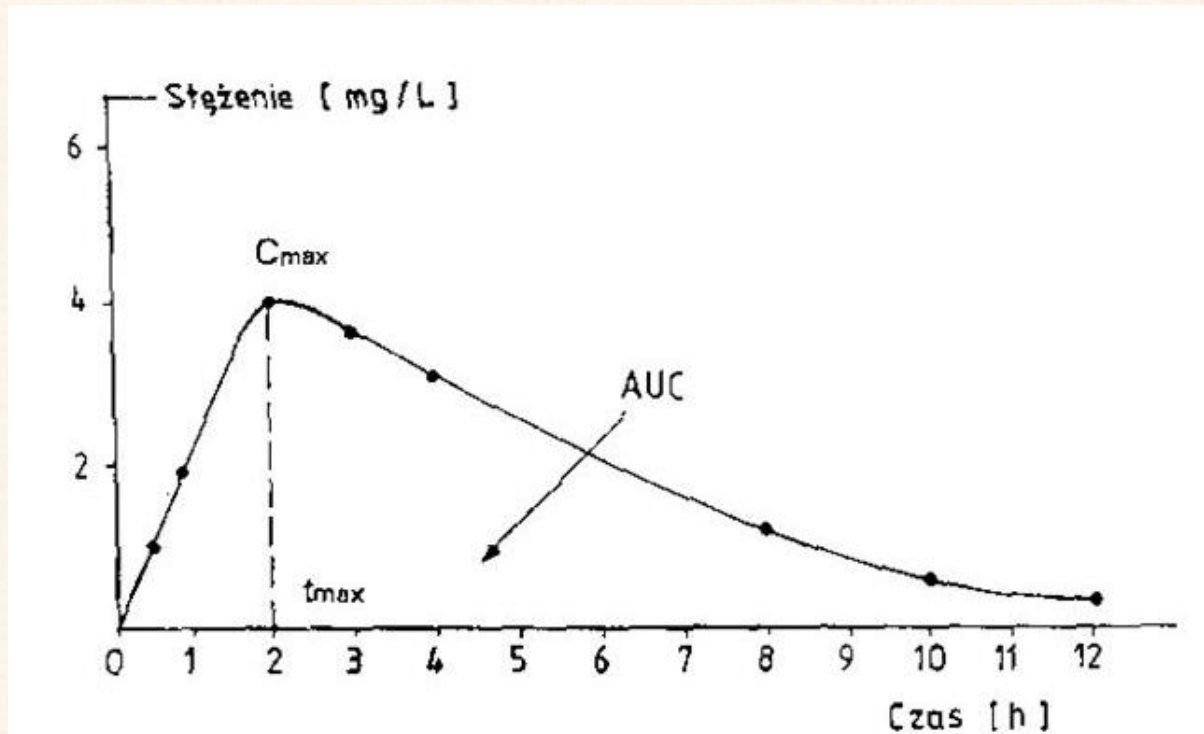
Miejsce badań farmakokinetycznych w badaniach przedklinicznych i klinicznych leków



**Znajomość jakiego
parametru
wyjściowego jest
kluczowa?**



**Kluczowa jest znajomość wartości stężenia leku
we krwi i przebiegu zmian stężenia w czasie!**



Farmakokinetyka w optymalizacji farmakoterapii.

Analiza artykułów

Analizując każdy artykuł naukowy, zwróć uwagę na:

- **układ artykułu – klasyczny układ pracy doświadczalnej (artykuł oryginalny) vs praca przeglądowa**
- **autorów i afiliacje**
- **czasopismo, rok wydania**
- **streszczenie**

Materiał i metody:

- Liczebność grupy badanej
- Zróżnicowanie grupy badanej (wiek, płeć, masa ciała, choroby współtowarzyszące)
- Miejsce badania i czas badania
- Schemat dawkowania leków
- Schemat pobierania próbek (punkty czasowe)
- Przechowywanie próbek (postać, temperatura)
- Metoda oznaczania stężenia leków
- Analiza farmakokinetyczna
- Czy była zgoda komisji etycznej?

Wyniki – opracowanie statystyczne

Wnioski

Konkluzje

PODSUMOWANIE

- **Badania farmakokinetyki leków są zwykle wykonywane na niewielkiej grupie badanych (często zdrowi ochotnicy), co utrudnia ekstrapolację wyników do większej populacji (chorych)**
- **Jeśli badania f-kin. są wykonywane na chorych, to grupy badane są często zróżnicowane (→ wysoki %CV)**
- **Wyniki badań bywają rozbieżne, co utrudnia ich interpretację**
- **Ograniczeniem badań są często kryteria włączenia/wykluczenia ochotników**
- **Źle zaplanowane badania, nieodpowiednia metodyka – niezgodne z wytycznymi EMA/FDA**
- **Jednocześnie wyniki badań wskazują, że standardowe schematy dawkowania mogą być nieskuteczne w odniesieniu do różnych stanów patologicznych**

Praca domowa

FARMAKOKINETYKA KLINICZNA

...jak powinno być (przykłady)

Przykład praktyczny: Digoksyna

Kobieta w wieku 65 lat (IBW 55 kg, Cl_{Cr} 32 ml/min) z niewydolnością serca ma być leczona digoksyną w tabletkach (dostępność biologiczna 70%). Stężenie docelowe dla digoksyny wynosi 1,5 ng/ml.

Jaka jest odpowiednia dawka początkowa?

Objętość dystrybucji tej pacjentki można obliczyć, wykorzystując równanie:

$$Vd = 3,8 \cdot IBW + 3,1 \cdot CL_{Cr} [ml / min]$$

a wynosi ona $3,8 \cdot 55 \text{ kg} + 3,1 \cdot 32 \text{ ml/min} = 308 \text{ l}$.

Obliczona na podstawie tej wartości dawka początkowa wynosi

$$1,5 \text{ ng/ml} \cdot 308 \text{ l} / 0,7 = 660 \text{ } \mu\text{g}.$$

- Ze względu na znaczną toksyczność digoksyny ta dawka początkowa powinna zostać podzielona, np. na 300, 150 i 150 μg , i podawana w odstępach sześciu godzin.
- Jeśli nie jest wymagane szybkie osiągnięcie efektu terapeutycznego, z tych samych powodów można w ogóle zrezygnować z dawki początkowej.
- Należy jednak pamiętać, że potrzeba około tygodnia, aby stężenie digoksyny osiągnęło stan stacjonarny.

Jaka jest odpowiednia dawka podtrzymująca?

Klirens digoksyny można szacunkowo obliczyć z równania

$$CL = 0,33 \cdot IBW + CL_{Cr} [ml / min]$$

i wynosi on $0,33 \cdot 55 \text{ kg} + 0,9 \cdot 32 \text{ ml/min} = 47 \text{ ml/min}$ lub 68 l/dzień.

Następnie można obliczyć dawkę podtrzymującą, która w tym wypadku wynosi **1,5 ng/ml · 68 l/dzień/0,7 = 145 µg/dzień, w zaokrągleniu 150 µg dziennie.**

Jaki jest okres półtrwania digoksyny u tej pacjentki?

Okres półtrwania jest obliczany według równania

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot Vd}{CL_T} = \frac{\ln(2)}{k_e} = \frac{0,693}{k_e}$$

na podstawie klirensu oraz objętości dystrybucji i wynosi 76 godzin.

Jaka byłaby odpowiednia dawka podtrzymująca, gdyby u pacjentki występowała nadczynność tarczycy?

W nadczynności tarczycy klirens zwiększa się o 30% (88 l/dzień), a więc dawka musi zostać zwiększona o 30% (188 µg/dzień, w zaokrągleniu 200 µg dziennie).

FARMAKOKINETYKA KLINICZNA

...jak bywa

Opis przypadku:

78-letniej pensjonariuszce domu opieki chorującej na depresję zlecono **fluoksetynę** w dawce 20 mg dziennie. Po 2 tygodniach pojawiły się u chorej halucynacje. Pacjentka upadła i złamała szyjkę kości udowej. W szpitalu utrzymano dotychczasowe leczenie przeciwdepresyjne. Po operacji i wszczępieniu endoprotezy stawu biodrowego chora otrzymywała dodatkowo 2000 mg **ibuprofenu** dziennie. Po powrocie pacjentki do domu opieki stwierdzono u niej obrzęki kończyn dolnych. Po przyjęciu do kliniki geriatrycznej zamieniono ibuprofen na opioid, a fluoksetynę na citalopram. Wszystkie objawy ustąpiły.

Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men

Joel O. Olubodun, Hermann R. Ochs,¹ Lisa L. von Moltke, Ronenn Roubenoff, Leah M. Hesse, Jerold S. Harmatz, Richard I. Shader & David J. Greenblatt

Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics and the Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Ageing, Tufts University School of Medicine and Tufts-New England Medical Center, Boston, MA and ¹Marien-Krankenhaus, Soest, Germany

Aims The influence of ageing on the pharmacokinetics of zolpidem, an extensively prescribed hypnotic medication, was evaluated in healthy human volunteers.

Methods A series of 16 elderly (age: 61–85 years) and 24 young (age: 22–42 years) volunteers received single 5 mg oral doses of zolpidem tartrate. Serum zolpidem concentrations were determined by HPLC with fluorescence detection in samples drawn during 8 h after dosage. The effect of testosterone on zolpidem biotransformation was evaluated *in vitro* using human liver microsomes. Possible induction of CYP3A protein expression and function was studied in cultured human hepatocytes.

Results Among men, apparent oral clearance of zolpidem was decreased in elderly compared to young subjects (3.8 *vs* 11.0 ml min⁻¹ kg⁻¹, $P < 0.01$), C_{max} was increased (93 *vs* 40 ng ml⁻¹, $P < 0.01$), and half-life increased (2.7 *vs* 1.5 h, $P < 0.03$). Among women, zolpidem oral clearance was decreased in the elderly (3.0 *vs* 5.8 ml min⁻¹ kg⁻¹, $P < 0.02$), C_{max} increased (108 *vs* 60 ng ml⁻¹, $P < 0.001$), with no difference in $t_{1/2}$ (2.3 *vs* 2.4 h). Among male subjects, free serum testosterone concentrations were lower in the elderly (10.5 *vs* 19.0 pg ml⁻¹, $P < 0.01$), and were significantly correlated with zolpidem clearance ($r^2 = 0.46$, $P < 0.001$). Multiple regression analysis indicated a greater relative contribution of serum testosterone than age to the oral clearance of zolpidem among men. In human liver microsomes, co-incubation of zolpidem (10 μ M) with varying concentrations of testosterone produced activation of biotransformation of zolpidem to its principal hydroxylated metabolite. Maximum activation was achieved at equimolar concentrations of testosterone (10 μ M). However, testosterone did not induce immunoactive CYP3A4 expression or catalytic function in cultured human hepatocytes.

Conclusions The increased C_{max} and lower oral clearance of zolpidem in the elderly are consistent with recommendations of lower clinical doses of zolpidem in the elderly. Our clinical and *in vitro* data both suggest that reduced free serum testosterone may have a modulatory role in age-dependent changes in zolpidem pharmacokinetics in men.

Keywords: ageing, pharmacokinetics, testosterone, zolpidem



Pharmacokinetics of Antidepressants in Pregnancy

The Journal of Clinical Pharmacology
2023, 63(S1) S137–S158
© 2023 The Authors. *The Journal of Clinical Pharmacology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Clinical Pharmacology.
DOI: 10.1002/jcph.2282

Min Yue, BSc¹, Lauren Kus, MD², Shilpa Katta, MS³, Isaac Su, MD², Lang Li, PhD⁴, David M. Haas, MD, MS², and Sara K. Quinney, PharmD, PhD² 

Abstract

Depression is common in pregnant women. However, the rate of antidepressant treatment in pregnancy is significantly lower than in nonpregnant women. Although some antidepressants may cause potential risks to the fetus, not treating or withdrawing the treatment is associated with relapsing and adverse pregnancy outcomes such as preterm birth. Pregnancy-associated physiologic changes can alter pharmacokinetics (PK) and may impact dosing requirements during pregnancy. However, pregnant women are largely excluded from PK studies. Dose extrapolation from the nonpregnant population could lead to ineffective doses or increased risk of adverse events. To better understand PK changes during pregnancy and guide dosing decisions, we conducted a literature review to catalog PK studies of antidepressants in pregnancy, with a focus on maternal PK differences from the nonpregnant population and fetal exposure. We identified 40 studies on 15 drugs, with most data from patients taking selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine. Most of the studies have relatively poor quality, with small sample sizes, reporting concentrations at delivery only, a large amount of missing data, and not including times and adequate dose information. Only four studies collected multiple samples following a dose and reported PK parameters. In general, there are limited data available regarding PK of antidepressants in pregnancy and deficiencies in data reporting. Future studies should provide accurate information on drug dosing and timing of dose, PK sample collection, and individual-level PK data.

Keywords

antidepressants, fetal exposure, obstetrics, pharmacokinetics, special populations