

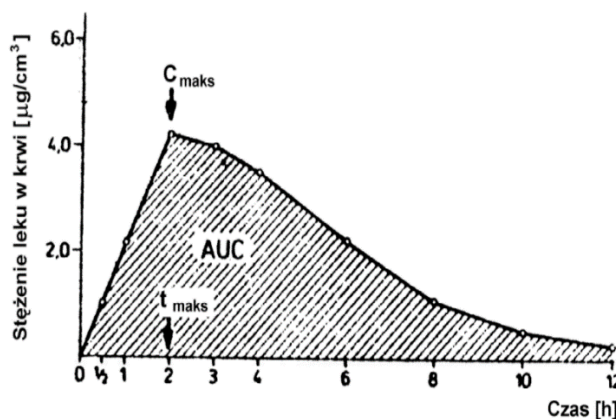
Indywidualizacja farmakoterapii - farmakokinetyka w praktyce.

Ćwiczenia z zakresu obliczeń farmakokinetycznych ze szczególnym uwzględnieniem przypadków chorych z niewydolnością narządową oraz w przypadkach zatruc lekami.

Pojęcia farmakokinetyczne		
Wchłanianie leków	Dystrybucja leków	Eliminacja leków
stała szybkości dla procesu wchłaniania leku z miejsca podania (K_a)	stałe szybkości dla procesu dystrybucji leku w organizmie (K_{12} , K_{21})	stała szybkości dla procesu eliminacji leku z organizmu (K)
stężenie leku we krwi - C początkowe - C_0 maksymalne - C_{maks}	pozorna objętość dystrybucji leku (V_d)	biologiczny okres półtrwania leku ($t_{0,5}$)
czas, po którym obserwuje się stężenie (t) początkowe (t_0) maksymalne (t_{maks})	względna objętość dystrybucji leku (Δ)	klirens leku (Cl)
dostępność biologiczna – ułamek wchłoniętej dawki i szybkość, z jaką zachodzi proces wchłaniania leku	stopień wiązania leku z białkami	

BIODOSTĘPNOŚĆ (F)

- część leku z danej postaci lub drogi podania, która jest wchłonięta i wykazuje działania systemowe - zwykle porównywana do podania dożylnego (tej samej dawki)
- C_{max} , t_{max} , AUC to parametry opisujące biodostępność



RÓWNOWAŻNOŚĆ BIOLOGICZNA (BIOEKWIWALENCJA)

- O równoważności biologicznej mówimy, gdy różnica parametrów dostępności biologicznej (AUC, C_{max} , t_{max}) dwóch preparatów tego samego leku nie przekracza $\pm 20\%$ (80-120%)
- Dwa środki są równoważne biologicznie, jeżeli są równoważne farmaceutycznie (te same składniki czynne, dawka, postać), a ich dostępność biologiczna po podaniu w takiej samej dawce jest na tyle zbliżona, że można oczekiwać od obu środków zasadniczo takich samych efektów terapeutycznych.

DYSTRYBUCJA

OBJĘTOŚĆ DYSTRYBUCJI (pozorna) – to objętość nie identyfikowana z żadną fizjologiczną objętością, ale odpowiada hipotetycznej objętości (przestrzeni) płynów ustrojowych, w której po równomiernym rozmieszczeniu lek miałby stężenie takie, jak w osoczu krwi.

Objętość dystrybucji (V_d) jest podstawowym parametrem, który opisuje procesy rozmieszczania leków.

$$V_d = A/C$$

A-ilość leku w ustroju(dawka-mg); C - stężenie we krwi (mg/l)

V_d (objętość dystrybucji) = cecha charakterystyczna dla danego leku i organizmu; aby obliczyć rzeczywistą objętość dystrybucji konieczna jest znajomość stężenia wolnego leku we krwi i w tkankach (trudne do zbadania).

Względna objętość dystrybucji – nie zależy od masy ciała.

Leki o małej V_d docierają tylko do niektórych tkanek, podczas gdy leki o dużej V_d docierają do większości tkanek; leki silnie związane z tkankami mają dużą V_d , leki silnie związane z białkami osocza mają niską V_d .

ELIMINACJA LEKÓW

Pojęcia związane z eliminacją leków: stała szybkości eliminacji (K) biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$) klirens (Cl)

(Eliminacja leków = metabolizm + wydalanie)

Cl - klirens leku oznacza ilość osocza (krwi) jaka jest oczyszczona z leku wskutek jego wydalania wszystkimi drogami eliminacji (ml/min lub l/h). Klirens całkowity = suma klirensów wątrobowego, nerkowego i innych dróg wydalania leku z organizmu.

K_e – stała szybkości pierwszego rzędu dla procesu eliminacji leku z organizmu na drodze wydalania i biotransformacji. Szybkość zmniejszania się stężenia leku we krwi, surowicy lub osoczu w jednostce czasu ($w h^{-1}$). Określa ułamek dawki leku eliminowany z organizmu w jednostce czasu.

$t_{0,5}$ - czas po zakończeniu faz wchłaniania i dystrybucji leku, w którym ilość leku lub stężenie leku w ustroju zmniejszy się o połowę

$$Cl = K_e / C \qquad Cl = V_d \times K$$

$$t_{0,5} = \ln 2 / K = 0,693 / K = 0.693 \times V_d / Cl$$

$$\ln C = \ln C_0 - K \times t$$

C- stężenie leku bieżące

C_0 -stężenie początkowe leku

K – stała szybkości eliminacji

t – czas, który upłynął pomiędzy dwoma pomiarami

RZĘDOWOŚĆ PROCESÓW FARMAKOKINETYCZNYCH

- dotyczy wszystkich procesów: wchłaniania, dystrybucji, eliminacji leków
- opisuje, w jaki sposób zmienia się stężenie leku w czasie w zależności od podanej dawki leku
- poszczególne procesy mogą mieć różną rzędowość w odniesieniu do tego samego leku

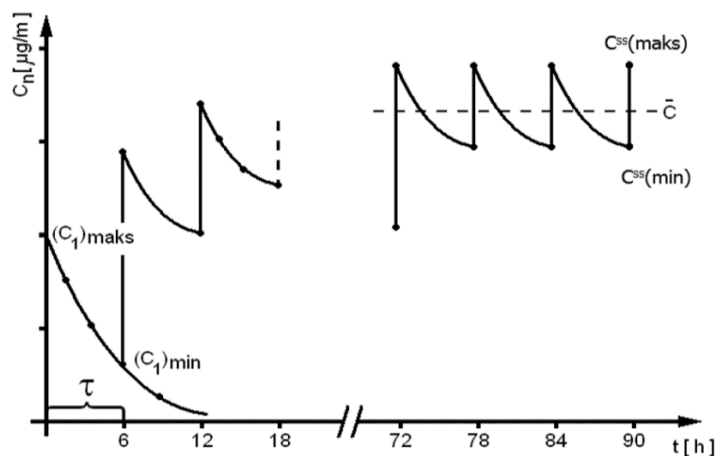
Procesy liniowe (pierwszego rzędu) = procesy, których szybkość jest wprost proporcjonalna do stężenia leku (a stężenie do dawki); parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się u danego osobnika wraz z dawką.

Farmakokinetyka liniowa (I-rzędowa) dotyczy większości leków stosowanych w dawkach terapeutycznych

Farmakokinetyka 0-rzędu (nieliniowa) - opisuje procesy farmakokinetyczne, których szybkości nie są Farmakokinetyka 0-rzędu (nieliniowa) - liniową funkcją stężenia leku, lecz zmieniają się w sposób opisany przez równanie Michaelisa-Menten= szybkość procesu jest niezależna od stężenia i jest taka sama w tej samej jednostce czasu. A zatem: czas działania leku nie zależy od jego dawki, nie można przewidzieć zależności między dawką a stężeniem leku w osoczu przy podaniu wielokrotnym – brak stanu stacjonarnego, $t_{0,5}$ wprost proporcjonalny do stężenia początkowego leku

STAN STACJONARNY (steady state – ss)

SZYBKOŚĆ WPROWADZENIA LEKU = SZYBKOŚCI ELIMINACJI



Istota stanu stacjonarnego (równowagi) polega na wysyceniu tkanek lekiem i ustaleniu równowagi między stężeniami leku we krwi i w tkankach. Równowadze tej odpowiada największa korelacja pomiędzy stężeniem leku we krwi, a jego działaniem na receptor.

1) Wlew dożylny: podanie leku drogą wlewu dożylnego polega na wprowadzeniu do krążenia pewnej dawki leku (D), przez określony czas (T), ze stałą szybkością (proces zerowego rzędu) – stężenie leku zmienia się wykładniczo aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego (szybkość wlewu = szybkości eliminacji, $T = 5t_{0,5}$).

2) dawkowanie wielokrotne dożylnie – wielokrotne podawanie leku w przedziałach dawkowania (τ), krótszych od czasu potrzebnego do całkowitej eliminacji leku; prowadzi do kumulacji;

3) wielokrotne dawki doustne

C_{ss} - stężenie stacjonarne - stężenie leku lub metabolitu występujące we krwi i w tkankach po osiągnięciu stanu stacjonarnego (W przedziale dawkowania oscyluje ono pomiędzy wartością maksymalną oraz minimalną)

t_{max} - czas stężenia maksymalnego - czas, po którym stężenie leku we krwi osiąga wartość maksymalną C_{max} (mierzony od chwili pozanaczyniowego podania leku)

F - współczynnik określający ułamek związany z biodostępnością dawki leku (dla podania i.v. lub infuzji i.v. F = 1),

Cl – klirens leku, D - dawka, τ – przedział dawkowania, K – stała szybkości eliminacji, V_d – objętość dystrybucji

SZYBKOŚĆ PODAWANIA - z jaką szybkością (infuzja) lub częstotliwością (np. wielokrotne podawanie doustne) lek ma być dawkowy.

Wzory opisujące stan stacjonarny:

$$C_{ss} = F(D/\tau)/KVd$$

$$C_{ss} = F(D/\tau)/Cl$$

$$Cl \times C_{ss} = F \times (D/\tau)$$

Modyfikacja dawkowania w niewydolności wątroby – met. Child-Pugh'a

Test / objaw	„Score” 1 1 punkt	„Score” 2 2 punkty	„Score” 3 3 punkty
Stęż. bilirubiny całkow., w surowicy mg/dl	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Stęż. albumin w surowicy g/dl	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Czas protrombinowy (przedłużony o sekundy > normy)	< 4	4-6	> 6
Wodobrzusze	brak	niewielkiego stopnia	średniego stopnia
Encefalopatia wątrobowa	brak	średniego stopnia	znacznego stopnia

- Prawidłowa czynność w-by – każdy z testów – 1 pkt., suma = 5 pkt.
- Niewydolność w-by średniego st. – 8-9 pkt. – należy zmniejszyć o ok. 25% dawkę leku metaboliz. gł. ($\geq 60\%$) w wątrobie
- Niewydolność w-by ciężkiego st. – 10-15 pkt. – należy zmniejszyć o ok. 50% dawkę leku metabolizowanego gł. w wątrobie

Modyfikacja dawkowania w niewydolności nerek

Wzór Cocrofta i Gaulta – klirens kreatyniny

$$Cl_{kr} \left(\frac{ml}{min} \right) = \frac{(140 - \text{wiek}) \times m.c. (kg)}{72 \times Ckr \left(\frac{mg}{dl} \right)}$$

dla mężczyzn

$$Cl_{kr} \left(\frac{ml}{min} \right) = \frac{(140 - \text{wiek}) \times m.c. (kg)}{72 \times Ckr \left(\frac{mg}{dl} \right)} \times 0,85$$

dla kobiet

Cl_{kr} - klirens kreatyniny w ml/min,

C_{kr} - stężenie kreatyniny w osoczu w mg/dl

Jeśli lek jest wydalany w 100% w postaci nie zmienionej przez nerki
zmiana dawki

$$D_{nn} = D_{norm} \times \frac{Cl_{kr(nn)}}{Cl_{kr(norm)}}$$

zmiana przedziału dawkowania

$$\tau_{nn} = \tau_{norm} \times \frac{Cl_{kr(norm)}}{Cl_{kr(nn)}}$$

Jeśli lek jest wydalany częściowo w postaci nie zmienionej przez nerki

$$D_{nn} = D_{norm} \times \frac{[f(Kf - 1) + 1]}{1}$$

$$\tau_{nn} = \tau_{norm} \times \frac{1}{[f(Kf - 1) + 1]}$$

$$Kf = \frac{Cl_{kr(nn)}}{Cl_{kr(norm)}}$$

f - frakcja leku normalnie eliminowana przez nerki w postaci nie zmienionej

D_{nn} - dawka w niewydolności nerek

D_{norm} - dawka normalna

τ_{nn} - przedział dawkowania w niewydolności nerek

τ_{norm} - przedział dawkowania normalny

f - frakcja leku normalnie eliminowana przez nerki w postaci nie zmienionej

Zmniejszenie dotyczy zwykle dawki podtrzymującej a dawka początkowa, służąca do osiągnięcia stężenia terapeutycznego leku we krwi pozostaje niezmienną.