



Zakład Farmakologii | Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej

MENU

- ▶ Strona startowa
- ▶ Aparatura
- ▶ Dydaktyka / Info. dla studentów
- ▶ Studenci WLK
- ▶ Studenci WOZ
 - ▶ Kącik farmakokinetyczny
- ▶ Obliczenia farmakologiczne
- ▶ Neurobiologia
- ▶ English student
- ▶ Historia zakładu
- ▶ Profil badawczy
- ▶ Pracownicy
- ▶ Publikacje
- ▶ Linki
- ▶ Polskie Towarzystwo Farmakologiczne

MENU UŻYTKOWNIA

Kącik farmakokinetyczny

- **Słowniczek pojęć stosowanych w farmakokinetyce**

FARMAKOKINETYKA

FARMAKOKINETYKA LINIOWA (1°)

FARMAKOKINETYKA NIELINIOWA (0°)

FARMAKOKINETYKA POPULACYJNA

- **Wykaz leków, których wydalanie jest uzależnione głównie od czynności nerek**
- **Wykaz leków, których wydalanie przebiega głównie drogą żółciową lub innymi drogami nienerkowymi**
- **Wykaz leków, których wydalanie przebiega zarówno drogą nerkową, jak i nienerkową**
- **Wykaz ważniejszych równań**
 - Charakterystyka procesów pierwszego rzędu
 - Charakterystyka procesów rzędu zerowego

AUC (area under the curve) - **POLE POD KRZYWĄ STĘŻEŃ** - miara ilości leku jaka dociera do krążenia ogólnego w postaci nie zmienionej.

BIOLOGICZNY OKRES PÓŁTRWANIA LEKU ($t_{0.5}$) - czas, po upływie którego stężenie leku obserwowane we krwi zmaleje o połowę w wyniku eliminacji po zakończeniu procesu wchłaniania i dystybuacji.

C_{max} - największe stężenie leku obserwowane we krwi natychmiast po dożylnym podaniu lub po pewnym czasie od chwili pozanaczyniowego podania leku.

DOSTĘPNOŚĆ BIOLOGICZNA (biodostępność, F) - ułamek (procent) dawki leku, jaki przechodzi do krążenia ogólnego po pozanaczyniowym podaniu leku. Przyjmuje się, że po dożylnym podaniu leku wartość tego ułamka wynosi 1 (100%), natomiast po pozanaczyniowym podaniu jest mniejsza od jedności. Spowodowane jest to m.in. niecałkowitym uwalaniem leku z danej postaci, niecałkowitym jego wchłanianiem z miejsca pobrania lub efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Jest to biodostępność bezwzględna. Biodostępność względnej jest stosunek wartości biodostępności postaci standardowej leku i badanej. Wyznaczanie dostępności biologicznej leku przeprowadza się zawsze u tej samej osoby. Parametry określające biodostępność: **AUC**, **C_{max}** , **t_{max}** .

DYSTRYBUCCJA - proces przechodzenia leku z przestrzeni naczyniowej do pozanaczyniowej oraz rozmieszczania w płynach i tkankach organizmu.

EFEKT PIERWSZEGO PRZEJŚCIA - leki podane doustnie dostają się do krwiobiegu niemal wyłącznie przez układ krążenia wrotnego, przez co cała wchłonięta dawka leku przechodzi najpierw przez wątrobę. W wątrobie leki poddane działaniu enzymów ulegają biotransformacji. Jeżeli lek jest intensywnie metabolizowany, to znaczny ułamek dawki zostaje "wyekstrahowany" z krwi i ulega przemianom, zanim dostanie się do krążenia ogólnego, co zmniejsza ewidentnie jego dostępność biologiczną.

FARMAKOKINETYKA - nauka o szybkości procesów absorpcji (wchłaniania), dystrybucji, biotransformacji i wydalania leków z organizmu. Jej praktycznym zastosowaniem jest badanie przebiegu zmian stężenia (ilości) leku i jego metabolitów w płynach ustrojowych, tkankach i wydalinach z równoczesnym ustalaniem zależności matematycznych opisujących i tłumaczących znalezione dane analityczne.

FARMAKOKINETYKA LINIOWA (1°) - opisuje procesy farmakokinetyczne, których szybkości są liniową funkcją stężenia, a wielkości parametrów farmakokinetycznych nie zależą od podanej dawki leku.

FARMAKOKINETYKA NIELINIOWA (0°) - opisuje procesy farmakokinetyczne, których szybkości nie są liniową funkcją stężenia leku, lecz zmieniają się w sposób opisany przez równanie Michaelisa-Menten. Konsekwencją nieliniowości tych procesów jest zmienność parametrów farmakokinetycznych w zależności od podanej dawki leku.

FARMAKOKINETYKA POPULACYJNA - dział farmakokinetyki zajmujący się określeniem parametrów farmakokinetycznych, przewidywaniem stężeń oraz ustalaniem schematu dawkowania u indywidualnego chorego na podstawie jednego pomiaru stężenia leku we krwi i na podstawie populacyjnych wartości parametrów farmakokinetycznych, ich odchyłek standardowych oraz danych fizjologicznych, takich jak: wiek, płeć, wzrost, masa ciała, klirens kreatyniny itp. Metoda wymaga korzystania z programów komputerowych.

KLIRENS LEKU (CL) - objętość krwi oczyszczana z leku w jednostce czasu. Jest miarą wydajności eliminacji leku.

KOMPARTYMENT - obszar kinetycznie jednorodny, tzn. taki, w którym lek po rozmieszczeniu ma jednakowe stężenie w danym momencie czasowym. Pojęcie kompartmentu ma charakter czysto funkcjonalny, przeważnie nie związany z określonym obszarem anatomicznym.

LADME - Liberation (uwalnianie) - uwalnianie leku z jego formy podania; **Absorption** (wchłanianie) - przemieszczanie się leku z miejsca podania do krwiobiegu; **Distribution** (rozemieszczenie w tkankach) - odwracalne przejście leku z krwi krążącej do tkanek; **Metabolism** (metabolizm) - chemiczne przekształcenie leku do substancji aktywnych lub nieaktywnych; **Excretion** (wydalanie) - eliminacja leku z organizmu przez nerki z moczem, wątrobę z żółcią lub płucą z powietrzem wydychanym.

OBJĘTOŚĆ DYSTRYBUCCJI (V_d) - jest to taka objętość płynów ustrojowych, w której należałoby rozpuścić ilość leku obecnego w ustroju, aby otrzymać jego stężenie stwierdzone we krwi. Im większe jest stężenie leku w czasie $t = 0$, tym V_d jest mniejsza. Jeśli stężenie jakiegokolwiek leku w czasie $t = 0$ jest bardzo małe, to objętość dystrybucji jest duża, w przypadku niektórych leków (np. benzodiazepiny tiopental) przekraczająca wielokrotnie objętość ciała. Objętość dystrybucji z reguły jest obliczana po podaniu dożylnym.

Zależność rozmieszczenia leku w organizmie od objętości dystrybucji (V_d)

$V_d = 10-20$ l (4,3% masy ciała)	lek ulega dystrybucji w płynie wewnątrzkomórkowym
$V_d = 25-30$ l (20-30% masy ciała)	lek ulega dystrybucji w płynie zewnątrzkomórkowym
$V_d = 40$ l (35-42% masy ciała)	lek ulega dystrybucji we wszystkich płynach ustrojowych
$V_d > 100\%$ masy ciała	lek wiąże się w bardzo znacznym stopniu z materiałem biologicznym

RÓWNOWAŻNOŚĆ BIOLOGICZNA (BIOEKWIWALENCJA). Jeśli różnica parametrów dostępności biologicznej dwóch preparatów tego samego leku nie przekracza 20% (80-120%), to preparaty te są równoważne biologicznie. Jeden z badanych preparatów przeważnie jest traktowany jako standardowy.

STAŁA SZYBKOŚCI ELIMINACJI (K) - stała szybkości pierwszego rzędu dla procesu eliminacji leku z organizmu na drodze wydalania i biotransformacji. Określa ułamek dawki leku eliminowany z organizmu w jednostce czasu.

STAN STACJONARNY - stan, w którym szybkość wprowadzenia leku do organizmu jest równa szybkości jego eliminacji. Osiągany jest podczas wlewu dożylnego prowadzonego przez czas równy co najmniej 4-5 biologicznym okresom półtrwania leku lub w wyniku wielokrotnego podawania leku (dożylnie, pozanaczyniowo) przez ten sam okres.

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}** (mierzone od chwili pozanaczyniowego podania leku).

WYKAZ LEKÓW, KTÓRYCH WYDALANIE JEST UZALEŻNIONE GŁÓWNIEM OD CZYNNOŚCI NEREK

5-fluorocytosyna	Kanamycyna
Acyklowir	N-acetylprowokainamid
Amikacyna	Sisomicyna
Gentamicyna	

Cerairydyna	Streptomycyna
Cefazolina	Tobramycyna
Colistin	Wankomycyna
Doksycyklina	Węgiel iłu
Gentamycyna	

WYKAZ LEKÓW, KTÓRYCH WYDALANIE PRZEBIEGA GŁÓWNIIE DROGĄ ŻÓŁCIOWĄ LUB INNYMI DROGAMI NIENERKOWYMI

5-fluorouracyl	Levo-dopa
Acetaminofen	Minoksydil
Adriamycyna	Morfina
Arabinozyd cytozynny	Nalokson
Azatiopryna	Nitroprusydek sodu
Chinidyna	Pentazocyna
Chloramfenikol	Pentobarbital
Chlordiazepoksyd	Peptydyna (Dolargan)
Cyklofosfamid	Prazosin
Cyklosporyna	Propoxyfen
Diazepam	Propranolol
Digitekoryna	przeciwdepresyjne
Fenotiazyny	Rezerpina
Fenytoina	Rifampycyna
Flurazepam	Sekobarbital
Heparyna	Steroidy (wszystkie)
Hydralazyza	Teofilina
Izoniazyd	Trójjęrścieniowe leki przeciwdepresyjne
Klindamycyna	Warfaryna
Klonidyna	Winkrystyna
Kodeina	

WYKAZ LEKÓW, KTÓRYCH WYDALANIE PRZEBIEGA ZARÓWNO DROGĄ NERKOWĄ, JAK I NIENERKOWĄ

Alopurinol	Karbencylina
Ampicylina	Kloksacylina
Bretylium	Linkomycyna
Cefalotin	Metotreksat
Diazoksyd	Metycylina
Digokoryna	Metyldopa
Dikloksacylina	Nafcylicyna
Etambutol	Oksacylicyna
Fenobarbital	Penicylicyna G
Guanetydyna	Prokainamid
Kaptopryl	

WYKAZ WAŻNIEJSZYCH RÓWNAŃ

Zależność między logarytmem naturalnym (ln) a dziesiętnym (log):
 $\ln = \log * 2,303$

Charakterystyka procesów pierwszego rzędu

Stężenie leku w surowicy w dowolnym czasie:

$$C = C_0 e^{-K * t}$$

stąd

$$\ln(C / C_0) = K * t$$

lub

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

C - stężenie leku w dowolnym czasie

C₀ - stężenie leku początkowe

t - czas

K - stała szybkości eliminacji

Obliczanie stałej szybkości eliminacji:

$$K = (\ln C_1 - \ln C_2) / (t_2 - t_1)$$

Biologiczny okres półtrwania leku:

$$t_{0,5} = \ln 2 / K = 0,693 / K$$

Charakterystyka procesów rzędu zerowego

Stężenie leku w surowicy w dowolnym czasie:

$$C = C_0 + K * t$$

C₀ - stężenie początkowe.

Przebieg procesu charakteryzuje się jednakowymi przyrostami stężenia w jednostce czasu.

Obliczanie stałej szybkości eliminacji:

$$K = (C - C_0) / t$$

Biologiczny okres półtrwania leku:

$$t_{0,5} = C / (2 * K)$$

Wartość biologicznego półtrwania leku dla procesów rzędu zerowego jest zależna - odmiennie niż w przypadku procesów pierwszego rzędu - od stężenia początkowego, zwiększenie dawki leku prowadzi więc do przedłużenia t_{0,5}.

Równanie Michaelisa-Mentena jest często używane do obliczeń procesów enzymatycznych i farmakokinetycznych mających przebieg nieliniowy (np. stężenia fenytoiny w surowicy):

$$dC/dt = -V_m * C / (K_m + C)$$

K_m - stała Michaelisa czyli takie stężenie leku, przy którym szybkość procesu jest równa połowie szybkości maksymalnej V_m.

Pole pod krzywą zmian stężenia leku w czasie:

$$AUC = [(C_1+C_2)(t_2 - t_1) + (C_2+C_3)(t_3 - t_2) + \dots + (C_{n-1}+C_n)(t_n - t_{n-1})] / 2$$

Pole pod krzywą zmian stężenia leku w czasie całkowite:

$$AUC_{całk} = AUC_{0-t_n} + AUC_{t_n-niesk}$$

$$AUC_{t_n-niesk} = C_n / K$$

C_n - stężenie leku w czasie n

K - stała szybkości eliminacji.

Dostępność biologiczna bezwzględna:

$$F = (AUC_{p.o.} * D_{i.v.}) / (AUC * D_{p.o.})$$

Objętość dystrybucji:

$$V_d = D / (AUC * K)$$

lub

$$V_d = D / C_0$$

Współczynnik dystrybucji (względna objętość dystrybucji):

$$\text{delta} = V_d / BW$$

BW - masa ciała

Klirens leku:

$$CL = D_{i.v.} / AUC$$

lub

$$CL = K * V_d$$