

Фармакокинетика

четвърта лекция

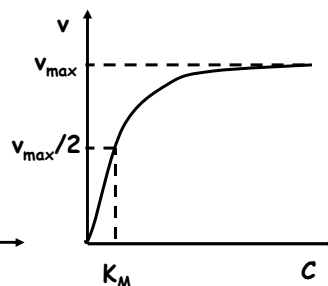
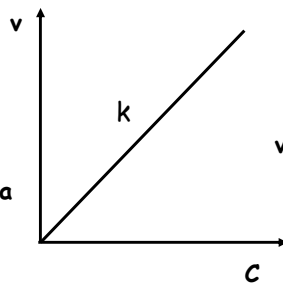
Нелинейна фк

процес/параметър	линейна фк	нелинейна фк
елиминиране	от първи порядък	кинетика тип Михаелис - Ментен
$t_{1/2}$	не зависи от D	зависи от D
AUC	линейно зависи от D	не зависи линейно от D
CL	не зависи от D	зависи от D

$$v = k \cdot C \text{ I порядък}$$

$$v = \frac{v_{\max} \cdot C}{K_M + C}$$

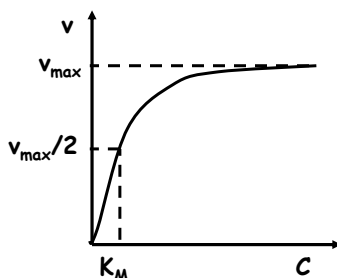
Михаелис – Ментенова кинетика



Фк процеси с нелинейна кинетика

- Резорбция
 - улеснена дифузия и активен транспорт (вит. В2, L-допа, баклофен)
 - метаболизъм в тънките черва (пеницилин, пропранолол)
- Разпределение
 - свързване с плазмените протеини (варфарин, фенитоин, лидокаин)
 - свързване с тъканните протеини (имипрамин)
- Метаболизъм
 - **ензимна катализа** (фенитоин, салицилова к-на, теофилин, валпроат, алкохол, парацетамол)
 - ензимна индукция (карбамазепин)
 - жлъчна екскреция (симетидин, изотретиноин)
- Бъбречна екскреция
 - **тубулна секреция** (р-аминохипурова к-на)
 - тубулна реабсорбция (вит. В2, вит. С, цефепирин)

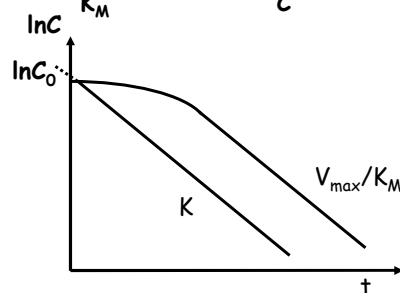
Ензимна катализа



$$-\frac{dC}{dt} = \frac{v_{\max} C}{K_M + C}$$

$$C < K_M \Rightarrow -\frac{dC}{dt} = \frac{v_{\max}}{K_M} C \quad \text{I порядък}$$

$$C > K_M \Rightarrow -\frac{dC}{dt} = v_{\max} \quad \text{0 порядък}$$



$$\ln C = \ln C_0 - Kt \quad \text{I порядък}$$

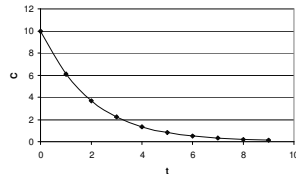
$$\ln C = \ln C'_0 - \frac{v_{\max}}{K_M} t$$

ММ кинетика при $C < K_M$

Ензимна катализа

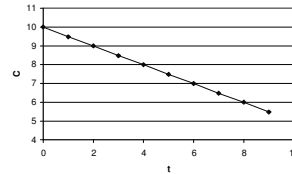
$$C = C_0 e^{-Kt}$$

I порядък



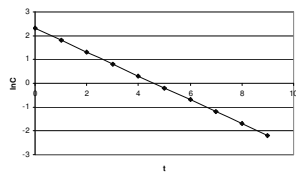
$$C = C_0 - Kt$$

0 порядък



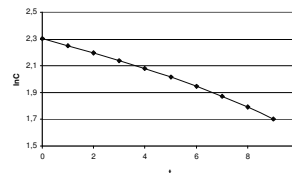
$$\ln C = \ln C_0 - Kt$$

I порядък



$$\ln C = f(t)$$

0 порядък



Еднокомпартиментен iv модел с MM елиминиране



$$-\frac{dC}{dt} = \frac{v_{max}}{K_M + C} C$$

$$-(K_M + C) \frac{dC}{C} = v_{max} dt$$

$$-K_M \frac{dC}{C} - C \frac{dC}{C} = v_{max} dt$$

$$-K_M \int_{C_0}^C \frac{dC}{C} - \int_{C_0}^C dC = v_{max} \int_0^t dt$$

$$-K_M \ln \frac{C}{C_0} - (C - C_0) = v_{max} t$$

$$K_M \ln \frac{C_0}{C} + (C_0 - C) = v_{max} t$$

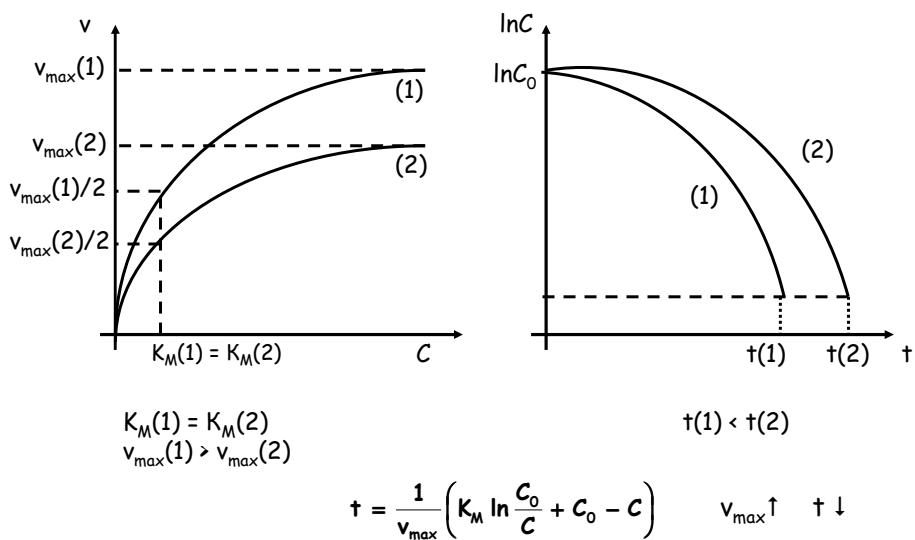
$$t = \frac{1}{v_{max}} \left(K_M \ln \frac{C_0}{C} + C_0 - C \right)$$

време за елиминиране t - времето, за което C_0 намалява до C_{min} (МЕК)

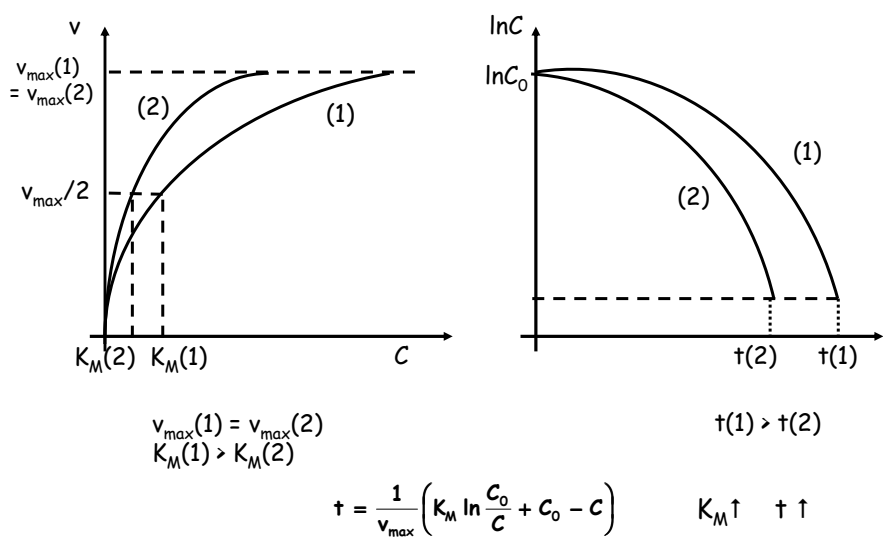
Ако $K_M(1) = K_M(2)$ и $v_{max}(1) > v_{max}(2)$, то $t(1) < t(2)$.

Ако $v_{max}(1) = v_{max}(2)$ и $K_M(1) > K_M(2)$, то $t(1) > t(2)$.

Време за елиминирание t



Време за елиминирание t



Определяне на K_M и v_{max} *in vitro*

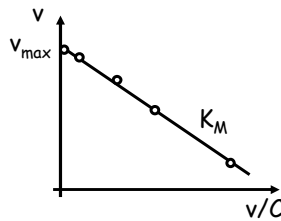
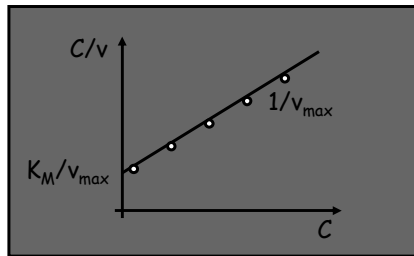
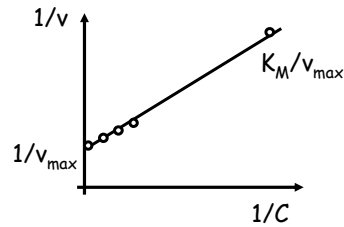
линейни
и гиперболически

$$v = \frac{v_{max} C}{K_M + C}$$

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M}{v_{max}} \cdot \frac{1}{C} + \frac{1}{v_{max}}$$

$$\frac{C}{v} = \frac{K_M}{v_{max}} + \frac{1}{v_{max}} C$$

$$v = v_{max} - K_M \frac{v}{C}$$



Определяне на K_M и v_{max} *in vivo*

Първоначално на един пациент е приложен фенитоин в дозов режим 150 mg/дневно и е достигната стационарна плазмена концентрация 8,6 mg/l. След това дозовият режим е променен на 300 mg/дневно и е отчетена стационарна концентрация 25,1 mg/l. Какъв дозов режим трябва да се назначи за да се постигне концентрация 11,3 mg/l?

$$\frac{D_1}{\tau_1} = v_1 = v_{max} - K_M \frac{v_1}{C_1^{ss}}$$

$$\frac{D_2}{\tau_2} = v_2 = v_{max} - K_M \frac{v_2}{C_2^{ss}}$$

$$K_M = \frac{v_2 - v_1}{(v_1 / C_1^{ss}) - (v_2 / C_2^{ss})}$$

$$K_M = \frac{300 - 150}{(150 / 8,6) - (300 / 25,1)} = 27,3 \text{ mg / l}$$

$$\frac{150 \text{ mg}}{24 \text{ h}} = \frac{v_{max} \cdot 8,6}{27,3 + 8,6} \Rightarrow v_{max} = 626 \text{ mg / 24h}$$

$$\frac{D}{\tau} = v = \frac{v_{max} C^{ss}}{K_M + C^{ss}}$$

$$v = \frac{626 \cdot 11,3}{27,3 + 11,3} = 183 \text{ mg / 24h}$$

t_{1/2} зависи от D

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{v_{\max} C}{K_M + C}$$

$$C > K_M \Rightarrow -\frac{dC}{dt} = v_{\max} \quad \text{0 порядък}$$

$$v = k \cdot C^n \quad n = 0$$

$$v = k$$

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

$$-dC = k dt$$

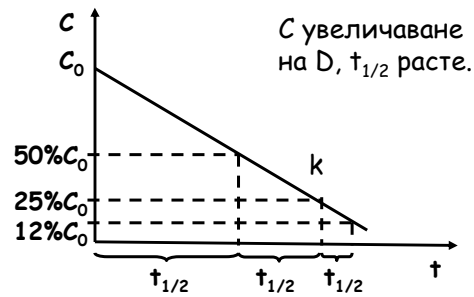
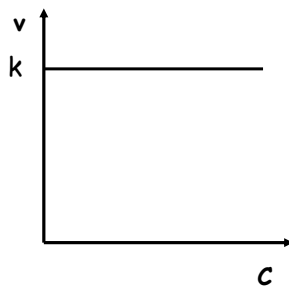
$$-\int_{C_0}^C dC = k \int_0^t dt$$

$$-(C - C_0) = kt$$

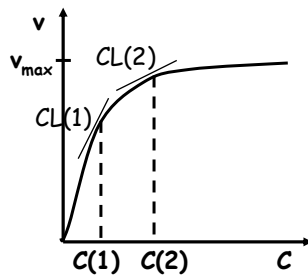
$$C = C_0 - kt$$

$$t = t_{1/2} \quad C = \frac{C_0}{2}$$

$$t_{1/2} = \frac{C_0}{2k}$$



CL зависи от D



$$v = K \cdot A = K \cdot V_d \cdot C = CL \cdot C$$

$$CL = \frac{v}{C} = \frac{v_{\max} C}{C(K_M + C)} = \frac{v_{\max}}{K_M + C}$$

$$CL(1) > CL(2)$$

$$C(1) < C(2)$$

C увеличаване на D, CL намалява.

AUC не зависи линейно от D



$$-\frac{dC}{dt} = \frac{v_{\max} C}{K_M + C}$$

$$-\frac{dt}{dC} = \frac{K_M + C}{v_{\max} C}$$

$$-C dt = \frac{K_M + C}{v_{\max}} dC = \frac{K_M}{v_{\max}} dC + \frac{1}{v_{\max}} C dC$$

$$C dt = -\frac{K_M}{v_{\max}} dC - \frac{1}{v_{\max}} C dC$$

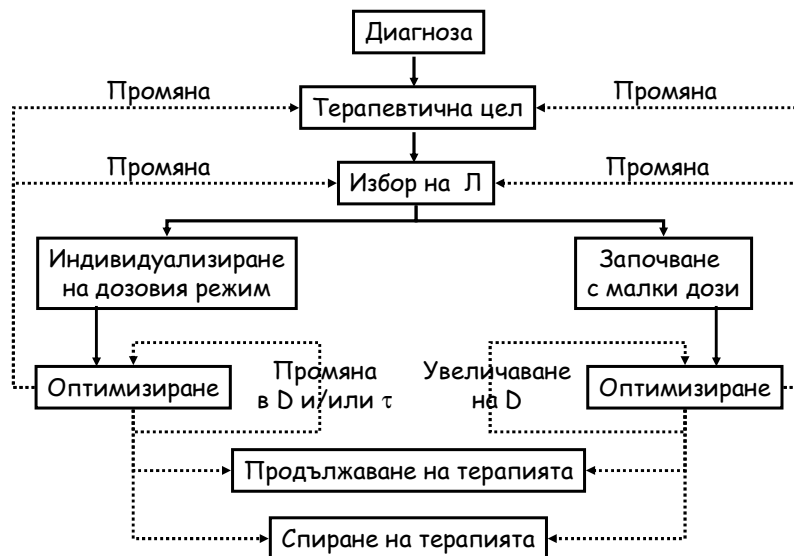
$$\int_0^{\infty} C dt = -\frac{K_M}{v_{\max}} \int_{C_0}^C dC - \frac{1}{v_{\max}} \int_{C_0}^C C dC$$

$$AUC = -\frac{K_M}{v_{\max}} (0 - C_0) - \frac{1}{v_{\max}} \left(\frac{0 - C_0^2}{2} \right)$$

$$AUC = \frac{K_M C_0}{v_{\max}} + \frac{C_0^2}{2v_{\max}} = \frac{C_0}{v_{\max}} \left(K_M + \frac{C_0}{2} \right)$$

$$AUC = \frac{D}{v_{\max} V_d} \left(K_M + \frac{D}{2V_d} \right)$$

Терапевтични стратегии



Индивидуализиране на дозовия режим

Характеристики на индивида,
влиятелни върху избора на дозов режим:

- възраст
- тегло
- наследственост
- бременност и лактация
- вредни навици
- съпътстващи заболявания
- лекарствени взаимодействия

Възраст

новородени - до 1 месец
малки деца - от 1 месец до 2 години
деца - от 2 до 12 години
юноши - от 13 до 19 години
възрастни - между 20 и 60 години
стари хора - над 60 години

CL на лекарствата
корелира по-добре с
телесната повърхност
(BSA) на пациента,
отколкото с теглото му.

дозирание при деца:

$$\frac{D_{\max}}{\tau_{\max}} (\text{за деца}) = \frac{BSA_{\text{дете}}}{BSA_{\text{възрастен}}} \cdot \frac{D_{\max}}{\tau_{\max}} (\text{за възрастни})$$

$$\text{Body Surface Area (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{височина(cm)} \times \text{тегло(kg)}}{3600}}$$

дозирание при стари хора:

- над 65 год. - D се намалява с 20%
- над 75 год. - D се намалява с 30%
- над 85 год. - D се намалява с 40%

Възраст

Физиологичен процес	Новородено	Възрастен	Старческа възраст
pH на стомаха	↑	1,4-2,0	↑
перисталтика	непостоянна	постоянна	↓
мастна тъкан	12%	18%	↑
мускулна маса	25%	43%	↓
обща телесна течност	75%	50%	↓
плазмени протеини	↓		↓
ензимна активност	↓		↓
гломерулна филтрация	2-4 ml/min	130 ml/min	↓
перкутанна резорбция	↑		↓

Тегло

нормално тегло: BMI < 25 kg/m²
 наднормено тегло: BMI 25 - 29.9 kg/m²
 затлъстяване I степен: BMI 30 - 34.9 kg/m²
 затлъстяване II степен: BMI 35 - 39.9 kg/m²
 затлъстяване III степен: BMI > 40 kg/m²

$$BMI = \frac{\text{тегло(kg)}}{\text{височина}^2(\text{m}^2)}$$

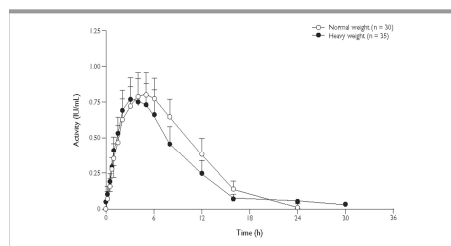


Figure 2. Mean and standard deviation (SD) of tacrolimus activity (B/mL) over time in overweight (131-190 kg, n = 35) and normal-weight (100-130 kg, n = 30) volunteers after receiving weight-adjusted tacrolimus (subcutaneous) at either 175 IU/kg or 75 IU/kg. Adapted with permission.¹⁴

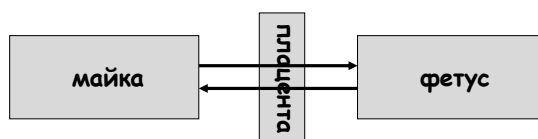
Увеличаване на D при:
 - липофилни Л с друкомпарти-
 ментен профил на кривата
 плазмени конц./време
 - при пациенти със затлъстяване
 BMI > 30 kg/m²
 примери: дигоксин, L-тироксин,
 антикоагуланти, изониазид,
 лидокаин, теофилин, хинидин

Фармакогенетика

Фармакогенетиката изучава наследствените фактори, определящи индивидуалните различия в действието на лекарствата.

ензим	субстрат	фенотип	тест-субстанция
N-ацетил-трансфераза	изониазид ацебутолол кофеин бензодиазепини сулфонамиди	бързи и бавни ацетилатори (в България 50:50)	кофеин
CYP2D6 (дебризоквин-N-хидроксилаза)	бета-блокери фенотиазини трициклични антидепресанти кодеин	бързи и бавни хидроксилатори (в България 8% са бавни хидроксилатори)	декстрометорфан
CYP2C10 (мефенитоин-N-хидроксилаза)	мефенитоин барбитурати пропранолол дiazepam кетоназол	бързи и бавни хидроксилатори (в България 5% са бавни хидроксилатори)	мефенитоин

Бременност



Механизми на транспорт през плацентата:

- пасивна дифузия: $M_n < 1000$, липофилни, нейонизирани молекули наркотични аналгетици, невролептици, транквилизатори, локални анестетици, антихипертензивни, пеницилинови и цефалоспоринови антибиотици и др.
- активен транспорт: аминокиселини, γ -глобулини, албумин, фруктоза, фосфор, Ca^{2+} , K^+ , Fe^{2+} , витамини B1, B6, B12, C

Промени във фк параметри:

- намалена резорбция - еритромицин
- увеличен V_d - увеличен обем на кръвна плазма, увеличен сърдечен ударен обем, задръжка на течности - Л с еднокомпартиментен модел (ампицилин)
- увеличен CL - увеличен бъбречен кръвоток и креатининов CL - Л, елиминиращи се през бъбреците (пеницилини и цефалоспоринови)
- удължен $t_{1/2}$ - при кофеина от 3.5 до 10 часа

Лактация

кърма - амфифилна емулсия с рН 7,2

В кърмата преминават Л, които са:

- слаби бази - морфин, кофеин, никотин, ерготамин
- амфифилни
- несвързващи се с плазмените протеини
- с малък V_d
- с ниска степен на дисоциация
- слаби киселини с малка Мм

Противопоказани при лактация са:

- йодни съединения и тироурацил - нарушения в щитовидната жлеза на кърмачето
- алкалоиди на моравото рогче - повръщане, диария, нарушение във функциите на сърдечно-съдовата система, гърчове у кърмачето
- антрахинонови лаксативи - лаксативен ефект у кърмачето
- естрогени във високи дози
- хлорамфеникол - синдром на сивото бебе
- фениндион, докsepин, циклофосфамид, жен-шен, вит. D (големи дози)

При съмнение провери в www.e-lactancia.org

Употреба на алкохол

Влияние на алкохола върху фк поведение на Л:

- остра употреба на алкохол (еднократно 0,5 - 1 g/kg чист етанол)
 - увеличена резорбция на диазепам, амфетамин, фенobarбитал
 - инхибиране на оксидазите - токсичност при хлордиазепоксид, хлорпромазин, фенobarбитал
- хронична употреба на алкохол (100 - 200 g чист етанол дневно)
 - намалена резорбция на повечето Л
 - ензимна индукция - плазмените концентрации намаляват до 50% кумаринови антикоагуланти, фенитоин

Влияние на Л върху фк поведение на алкохола:

- потискане на метаболизма на алкохола чрез инхибиране на ензима **алдехиддехидрогеназа** - "дисулфирамов ефект" имат сулфанидурейните антидиабетици (толбутамид, хлорпропамид, глибенкламид), нитрофуранови съединения, сулфонамиди, гризеофулвин, метронидазол
- ускоряване на елиминирането на алкохола - високи дози фруктоза iv, диуретици, хемодиализа

Тютюнопушене

Никотинът и бензпиренът са ензимни индуктори на Р-448.
Като резултат се увеличава CL на:

- феназон
- кофеин
- имипрамин и нортриптилин
- оксазепам
- пропранолол - бионаличността намалява 2 пъти
- теофилин - необходима е 80% по-висока доза при пушачи.

Увеличава се фракцията на α -киселите глюкопротеини \Rightarrow
увеличава се % на свързване на базичните Л (лидокаин).

Бъбречна недостатъчност

Промени в режима на дозиране се налагат при:

- Л с $TI > 5$, ако $CL_R > 50\% CL$ ($f_e > 0,5$)
- Л с $TI < 5$, ако $CL_R > 20\% CL$ ($f_e < 0,2$)

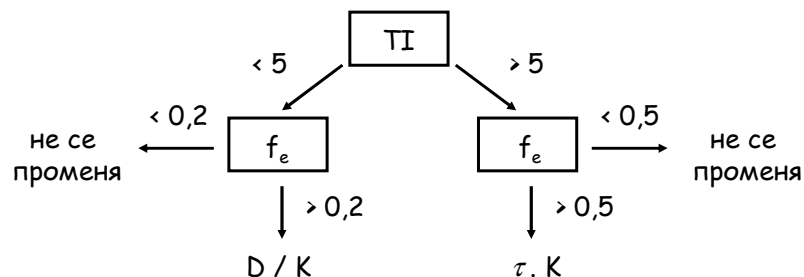
Промени в режима на дозиране:

- намаляване на D - намалява C_{max} - при Л с $TI < 5$
дигоксин, антиаритмични
- увеличаване на τ - намалява C_{min} - при Л с $TI > 5$
пеницилини, цефалоспорици
- намаляване на D + увеличаване на τ

$$K = \frac{1}{f_e \left(\frac{CL_{CR}}{120} - 1 \right) + 1}$$

K - корекционен коефициент
 f_e - частта от D , която се елиминира
непроменена с урината
 CL_{CR} - креатининов клирънс на болния

Бъбречна недостатъчност



Пример: *Gentamicin* ($f_e = 0,9$) се прилага на болен с $CL_{CR} = 60 \text{ ml/min}$.
 При нормална бъбречна функция дозовият режим е: $D = 80 \text{ mg}$ и $\tau = 8 \text{ h}$.

$$K = \frac{1}{0,9 \left(\frac{60}{120} - 1 \right) + 1} = 1,8$$

Коригираният дозов режим е:
 • $D = 80 : 1,8 = 44 \text{ mg}$, т.е 40 mg на 8 h

Чернодробна недостатъчност

$$E = \frac{C_a - C_v}{C_a}$$

$$CL_H = f_u \cdot Q \cdot E$$

E - коефициент на елиминиране; C_a - концентрация на Л при навлизане в черния дроб; C_v - концентрация на Л при напускане на черния дроб; CL_H - чернодробен клирънс;
 f_u - частта от D , несвързана с плазмените протеини
 Q - чернодробен кръвоток

Висока степен на чд екстракция: $E > 0,6$ (лидокаин, пропранолол, верапамил, кодеин, морфин, дезипрамин, нитроглицерин)

CL_H зависи от Q . При чд недостатъчност $Q \downarrow \Rightarrow CL_H \downarrow$. Ако:

- метаболитът е неактивен (лидокаин, пропранолол) - D се намалява
- метаболитът е активен (кодеин, нитроглицерин) - D се увеличава.

Ниска степен на чд екстракция: $E < 0,3$ (дигоксин, фенитоин, теофилин, диазепам, варфарин, фенилбутазон, ацетилсалицилова к-на)

При чд недостатъчност $f_b \downarrow$ и $f_u \uparrow$ ($f_b + f_u = 1$). Ако:

- $f_b > 0,7$ (фенилбутазон, варфарин, фенитоин, ацетизал) - D се намалява
- $f_b < 0,7$ - D не се променя.

Оптимизиране на дозовия режим

- Фармакодинамичен мониторинг

Проследява терапевтичния ефект при промяна на D и τ до достигане на оптималния за даден болен дозов режим.

- ниво на кръвна захар при диабетици
- кръвно налягане при хипертоници
- протромбиново време при антикоагулантна терапия
- респираторен обем при лечение на астма

- Фармакокинетичен мониторинг

Стратегия, при която чрез повтарящи се измервания на плазмените концентрации на L се определя подходящия за дадения болен дозов режим.

Фк мониторинг

Кога се прави:

1. $TI < 5$
2. Фармакологичният ефект е пропорционален на C .
3. Познава се ТШ на L .
4. Съществува значителна междуиндивидуална вариабилност във фк поведение на L .
5. Наличие на добър аналитичен метод (точен, специфичен, евтин, бърз и изискващ малък обем биологична течност).

Как се прави:

1. Определяне на времето за взимане на проби:
 - в t_{min} - преди следващата $D - C_{min}^{ss}$
 - в t_{max} - след резорбцията - C_{max}^{ss}
 - в t_{min} и $t_{max} - C_{max}^{ss} - C_{min}^{ss}$
2. Вземане на проби при достигане на стационарно състояние
3. Анализ на пробите
4. Промяна в дозовия режим:
 - промяна в $D \Rightarrow$ промяна в C_{max}^{ss}
 - промяна в $\tau \Rightarrow$ промяна в C_{min}^{ss}

Мониторирани L : дигоксин, карбамазепин, лидокаин, литий, нортриптилин, прокаинамид, фенитоин, валпроат, теофилин, аминогликозидни антибиотици

ФК ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

На ниво резорбция:

- адсорбция
животински въглен като антидот при хранително отравяне, антиацидните Л адсорбират фенотиазини, фенилбутазон, налидиксова к-на, кумаринови антикоагуланти, дигоксин
- комплексобразуване
тетрациклинови антибиотици + катиони (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+})
- промяна в рН
 $NaHCO_3$ повишава резорбцията на Л с основен х-тер (алкалоиди, фенотиазини) и понижава резорбцията на Л с киселинен х-тер (салицилати, барбитурати)
- промяна в перисталтиката
холинолитиците (атропин, бускулизин, трициклични антидепресанти), гванетидин, опиевиди алкалоиди забавят перисталтиката, метоклопрамид, холиномиметици, антихолинестеразни, лаксативи – ускоряват
- конкуренция за транспортните механизми
антибиотици и α -метилдопа, тетрациклини и глюкоза, фенитоин и фолиева к-на
- промяна в метаболизма, протичащ в чревната стена
вит. С инхибира сулфатното свързване на катехоламини и контрацептиви и повишава тяхната резорбция

ФК ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

На ниво свързване с плазмените протеини:

Лекарство	Степен на свързване с плазмените протеини %
ибупрофен, глибенкламид, диазепам	98 - 100
кумарини, налидиксова к-на, индометацин, фуросемид	95 - 98
фенитоин, нитразепам, пропранолол, хинидин, клиндамицин, хлорпромазин, халоперидол	85 - 95
ацетилсалицилова киселина, еритромицин, гентамицин, линкомицин	70 - 85

Практическо значение имат комбинации с:

- кумаринови антикоагуланти – хеморагични кризи
- перорални антидиабетици – хипогликемични кризи

ФК взаимодействия

На ниво **метаболизъм**:

- ензимна индукция - индукторът понижава C_{\max} на субстрата
- ензимно инхибиране - инхибиторът повишава C_{\max} на субстрата

ензим	индуктор	инхибитор	субстрат
CYP 3A4	фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион	имидазолови антимикотици, статици, дигоксин, макролиди, ципрофлоксацин, симетидин, сок от грейпфрут	бензодиазепини, Ca антагонисти, статици, естрогени
CYP 1A2	фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, омепразол, никотин, месо, печено на жар	пропафенон, флуорхинолони, сок от грейпфрут	имипрамин, клозапин, напроксен, оланзапин, рилузол, теофилин

ФК взаимодействия

ензим	индуктор	инхибитор	субстрат
CYP 2D6	рифампицин	амиодарон, дифенхидрамин, метадон, халоперидол, хинидин, симетидин	пароксетин, флуоксетин, тиоридазин, халоперидол, пропранолол, тимолол, морфиномиметици, трициклични антидепресанти, декстрометорфан
CYP 2C9		имидазолови антимикотици, статици, метронидазол, ритонавир	AT1-блокери, варфарин, статици, фенитоин
CYP 2E1	етанол (хронична употреба), изониазид	дисулфирам, хлорамфеникол, метронидазол	парацетамол, етанол

ФК ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

На ниво бъбречна екскреция:

функция	повлияващо Л	повлиявано Л
глумерулна филтрация	метилксантини (кофеин, теофилин, теобромин)	Повишава бъбречния кръвоток и увеличава екскрецията на Л
тубулна секреция	пробеницид	Блокира секрецията на пеницилини и цефалоспорини и удължава $t_{1/2}$.
тубулна реабсорбция	антиациди, вегетарианска диета	Алкализирането на урината увеличава реабсорбцията на слаби бази (амфетамини, алкалоиди) и намалява реабсорбцията на слаби киселини (салицилати, барбитурати).