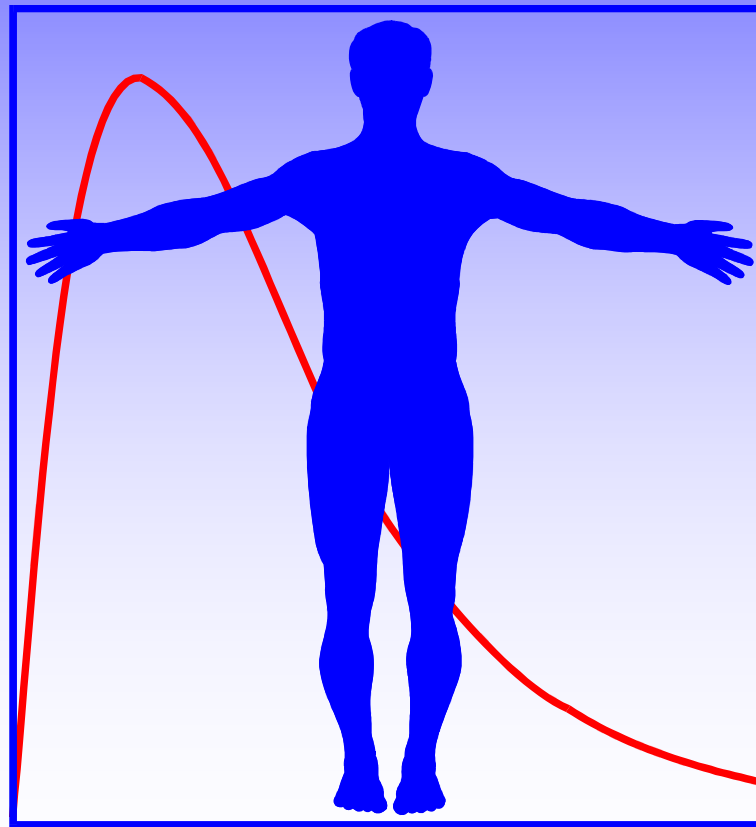


Základy farmakokinetiky

Ing. Jiří Potůček, CSc.



Kompartmentová analýza

Kompartment

určitá (konceptní) zóna daného systému, jejíž částice téhož typu jsou podrobeny působení týchž vlivů (procesů).

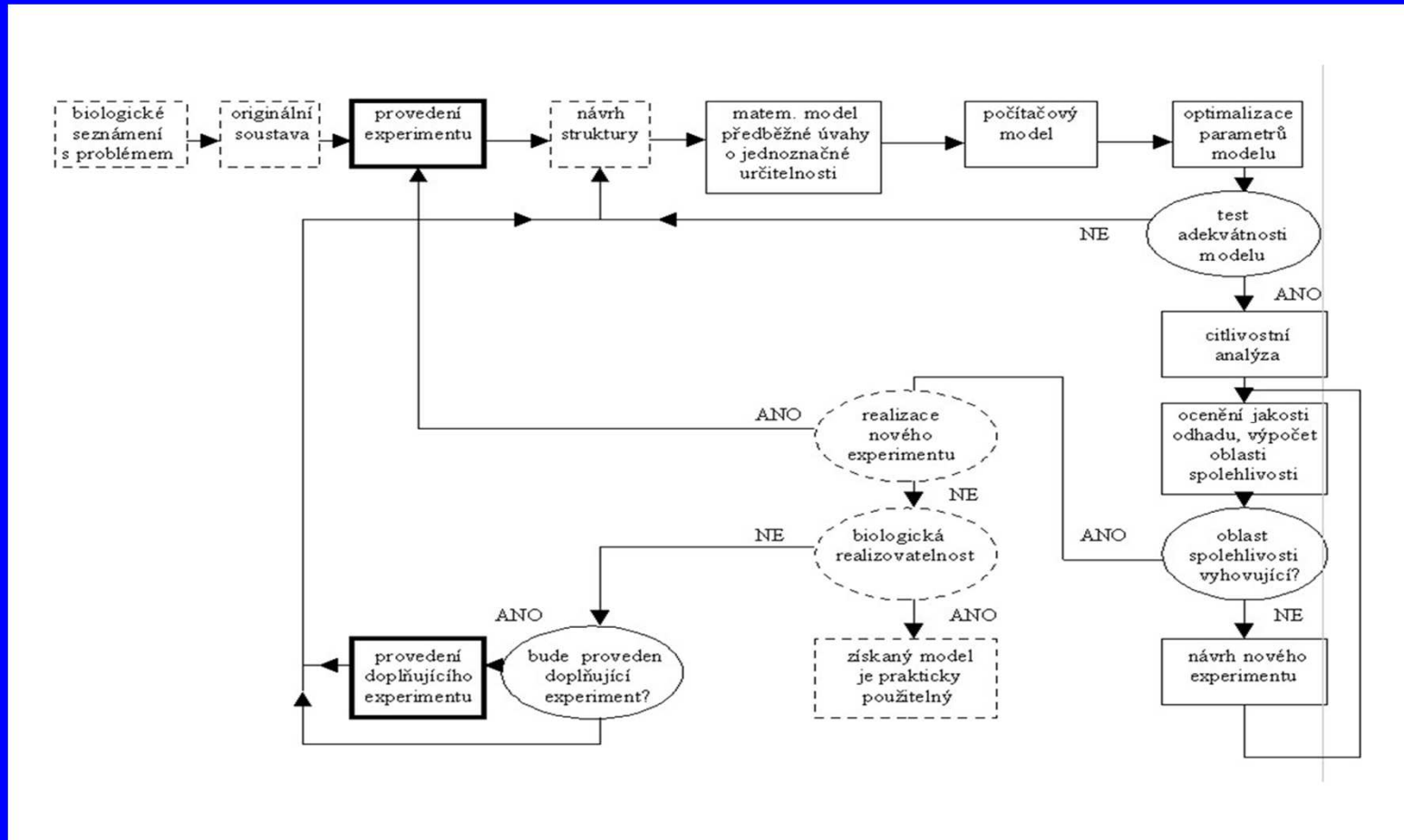
Zóna

fyziologická oblast nebo prostor (krev, kostní dřeň, celé lidské tělo nebo jeho subsystémy – dýchací, oběhový systém

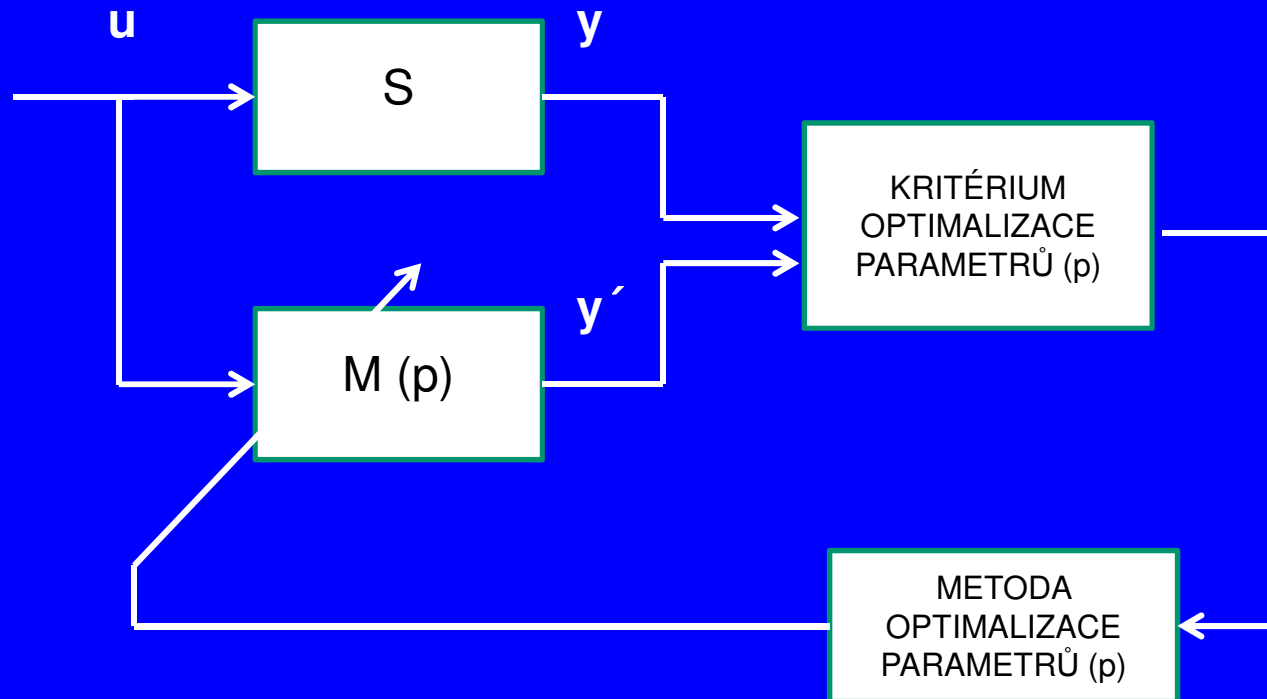
Částice (látka)

elementy téhož typu či chemického složení (bílkovina, červené krvinky ...), které podléhají těmúž řízení, procesům

Postup při modelování biologických systémů



Blokové schéma optimalizovaných parametrů



Vstup kompartmentu

přivedení sledované substance z jeho okolí nebo syntézou těchto částic uvnitř kompartmentu

Výstup kompartmentu

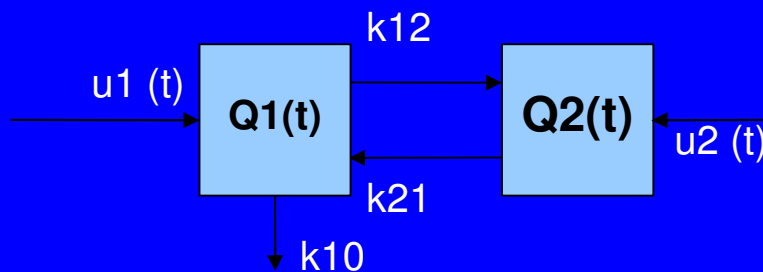
pohyb částic mimo kompartment nebo jejich transformací do jiné formy

Multikompartmentový systém

skládá se z konečného počtu navzájem propojených dílčích kompartmentů

Matematický popis kompartimentového systému

Příklad:



(Změna množství) = (přítok) - (odtok)

$$Q1'(t) = -(k10 + k12) Q1(t) + k21 Q2(t) + u1(t)$$

$$Q2'(t) = k12 Q1(t) - k21 Q2(t) + u2(t)$$

Využití kompartmentové analýzy ve farmakologii

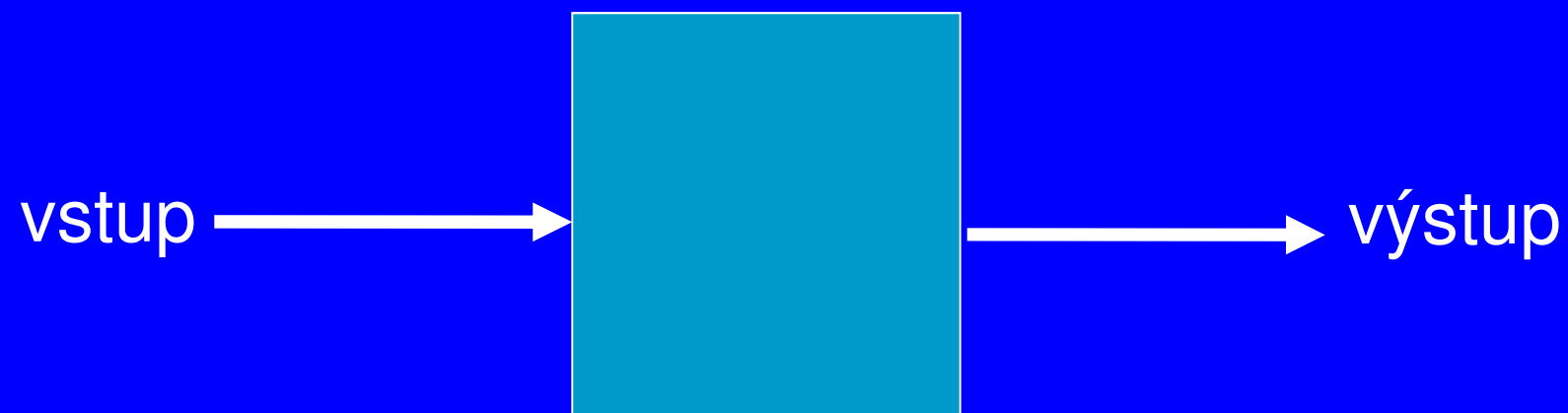
- z databáze kinetických parametrů již používaných léků pro optimální návrh dávkování léčiv (zejména pro nemocné s ledvinovým selháním)
- vytváření farmakokinetických modelů pro nové léky (zejména optimální návrh experimentu)

Farmakokinetika

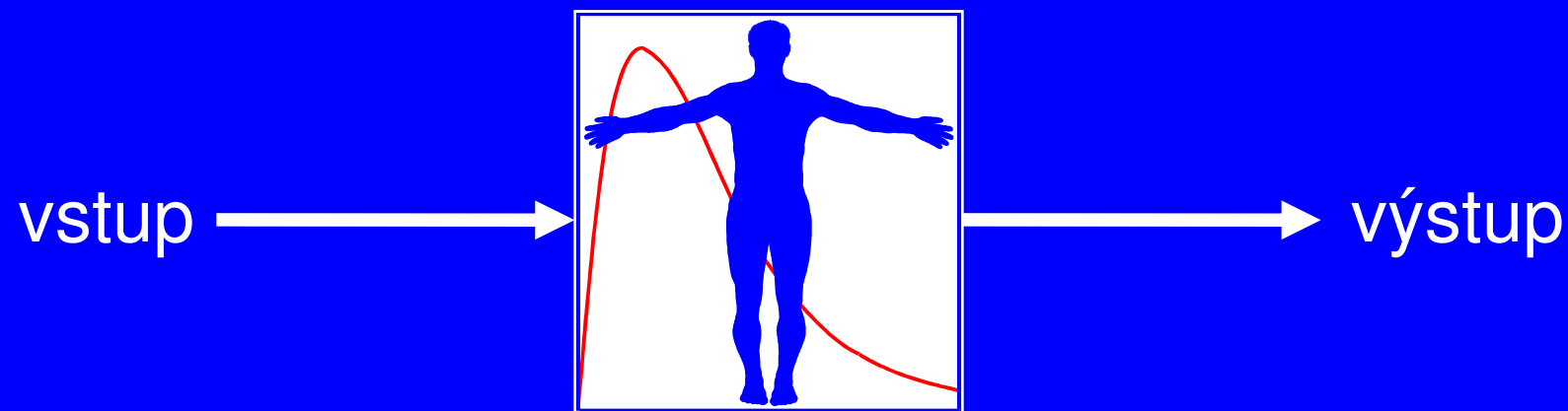
Farmakokinetika je odvětví farmakologie, které se věnuje studiu časových průběhů koncentrací látek a jejich vztahu k organismu nebo jinému systému. V praxi se tato disciplína zabývá kinetikou léků a jejich směsí a sloučenin v organismu (živiny, metabolity, endogenní hormony, toxiny apod.).

Farmakodynamika vyjadřuje, jak lék na organismus působí a *farmakokinetika* řeší, jak organismus s lékem **nakládá**.

Základní koncept 1



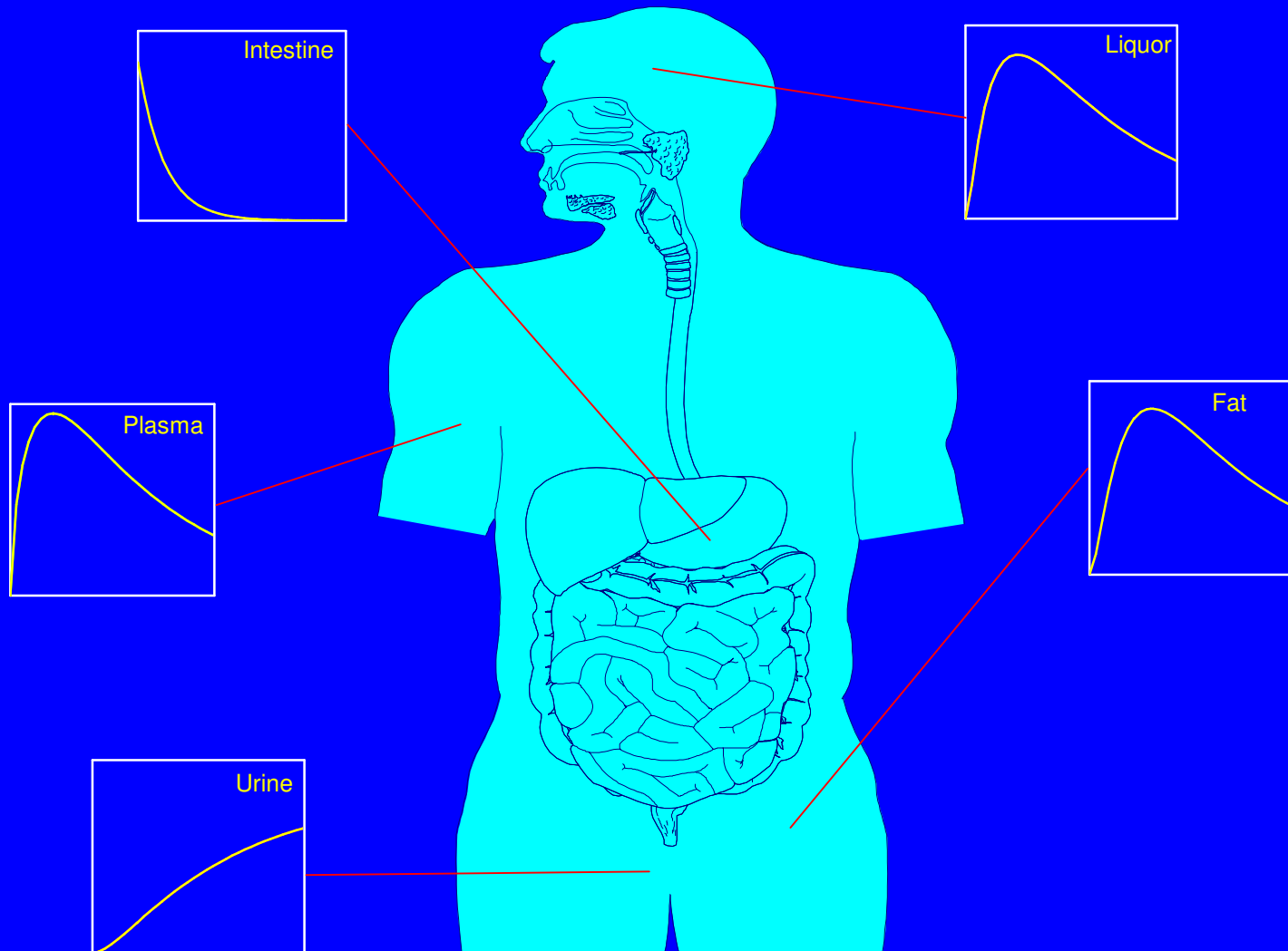
Základní koncept 2



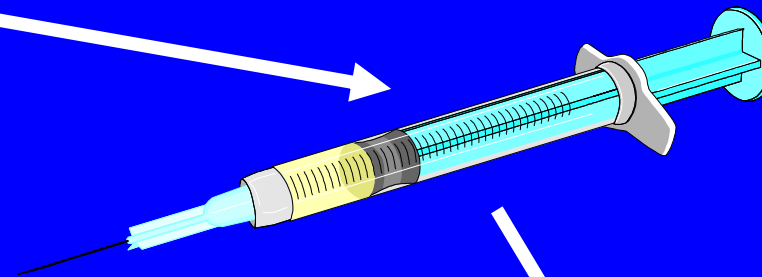
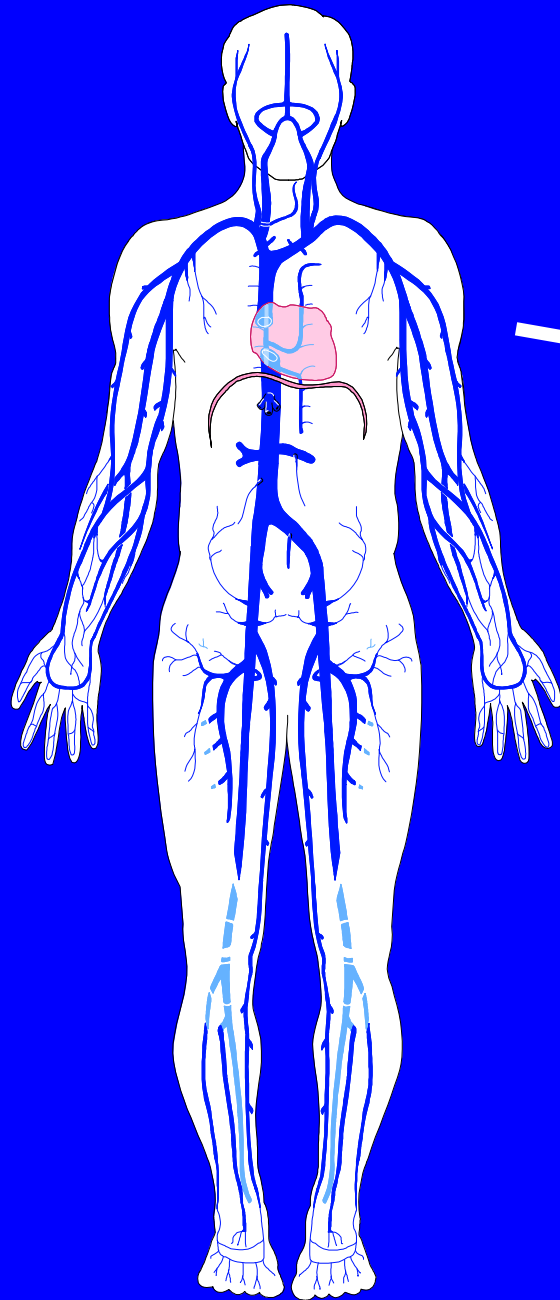
Farmakokinetické procesy

- Vstup (podání léku)
 - injekce
 - infuze
 - absorpce
- Distribuce (mix)
- Výstup (eliminace)
 - vylučování
 - metabolismus
 - dialýza

Farmakokinetické procesy



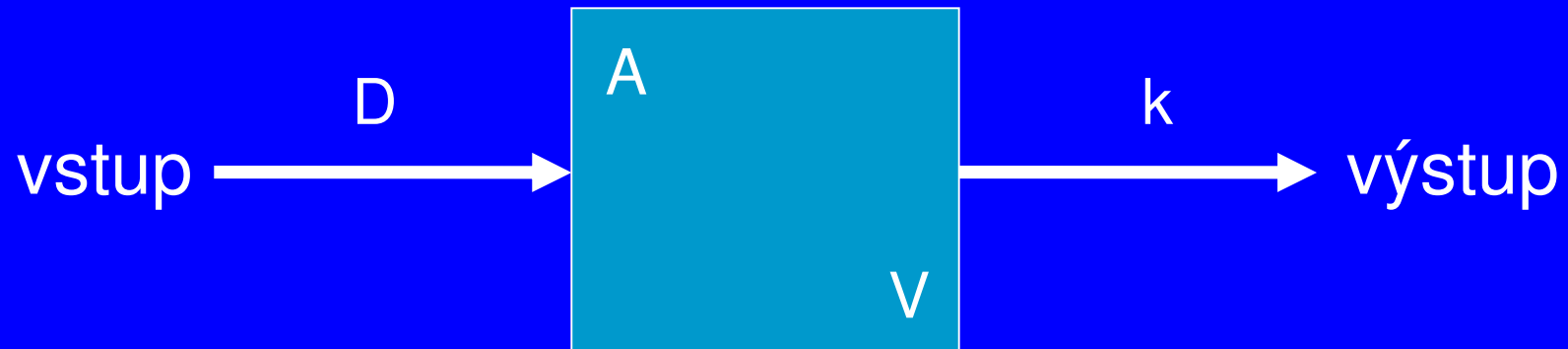
Vzorky plasmy



Typické plasmatické tvary

- Injekce (show)
- Infuse (show)
- Absorpce (show)
- Eliminace - vylučování (show)
- Vícenásobný vstup (show)
- Distribuce(1C, 2C)
- Ustálený stav (Steady State) – (vstup = výstup)
 - Infusion (short, medium, long)
 - Infuse (krátká, střední, dlouhá)
 - Absorpce (show)

Farmakokinetický model



D = Dávka (mg)

A = Množství v těle (mg)

V = Distribuční objem (L)

K = Eliminační rychlostní konstanta (1/h)

t = Čas (h)

Časový průběh 1

$$\frac{dA}{dt} = -k.A$$

Diferenciální rovnice (1. řád)

Časový průběh 2

$$A = \int_{t=0}^t -k.A.dt$$

Integrace v čase

Časový průběh 3

$$A = D \cdot e^{-k \cdot t}$$

Normovaná rovnice (exponenciála)

Časový průběh 4

$$C = \frac{A}{V}$$

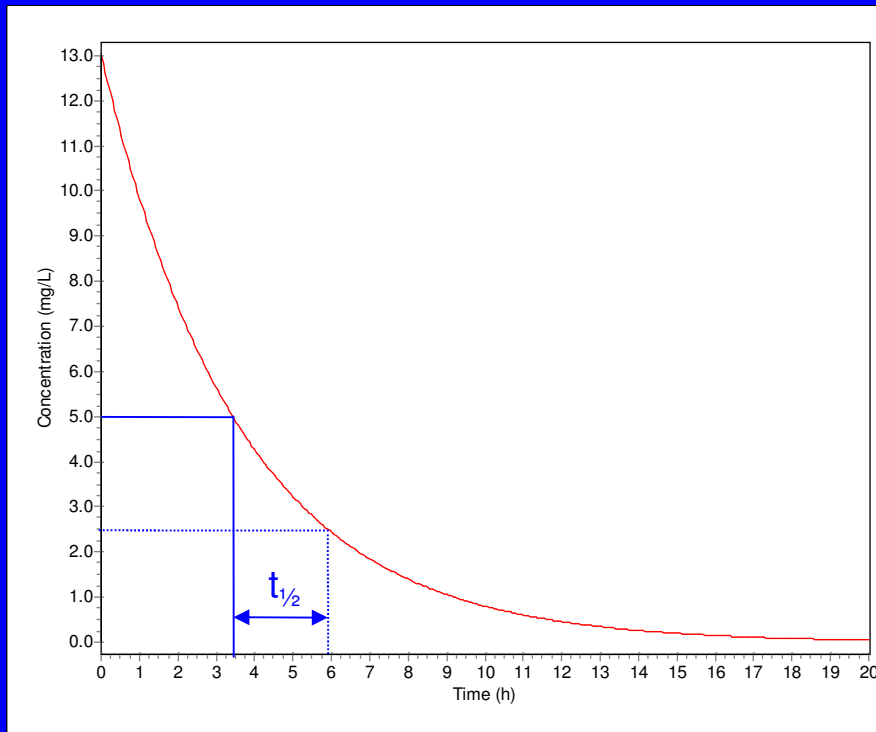
$$C_0 = \frac{D}{V}$$

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

Normovaná rovnice (exponenciála)

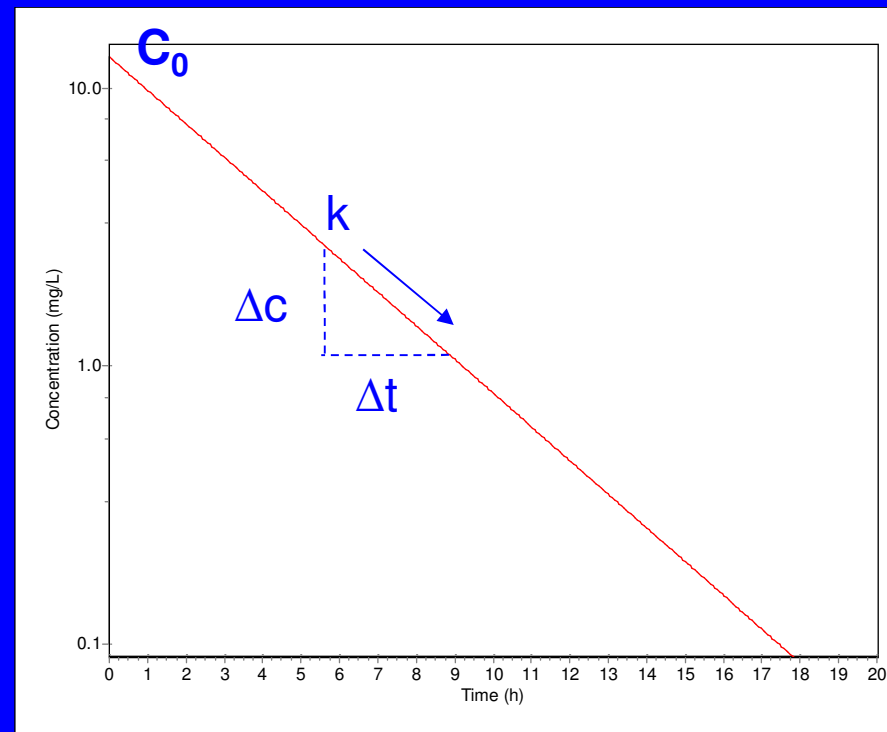
Standardní průběhy

Linear



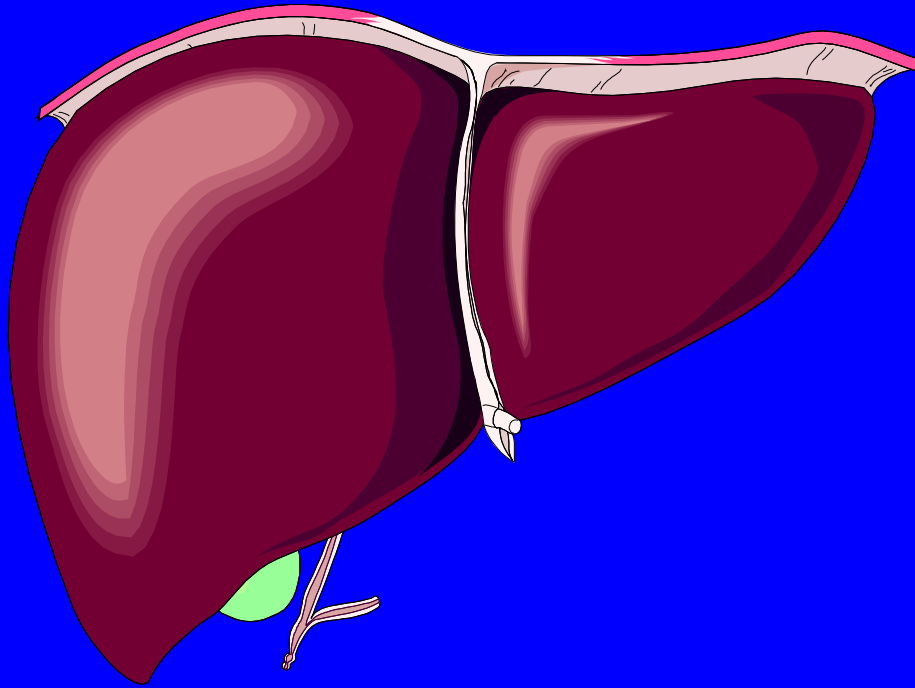
Poločas : $t_{1/2} = \ln(2)/k$

Semilog

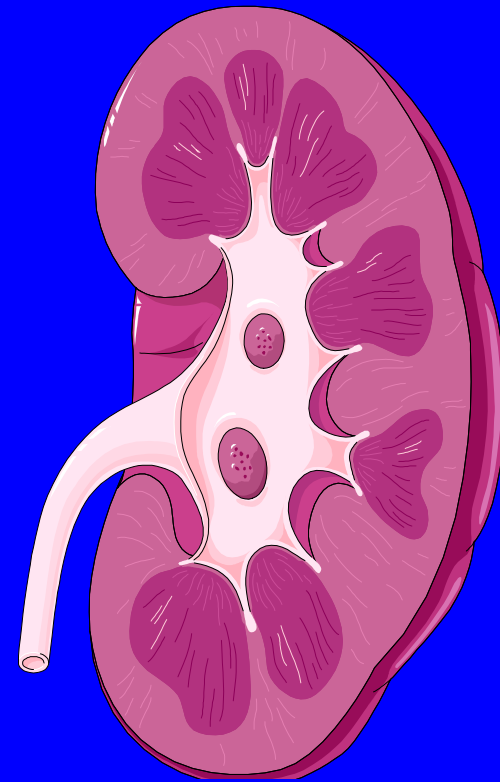


Objem: $V = D/C_0$
Rychlost: $k = \Delta c / \Delta t$

Fyziologický model vylučování



Játra (metabolismus)



Ledviny (vylučování)

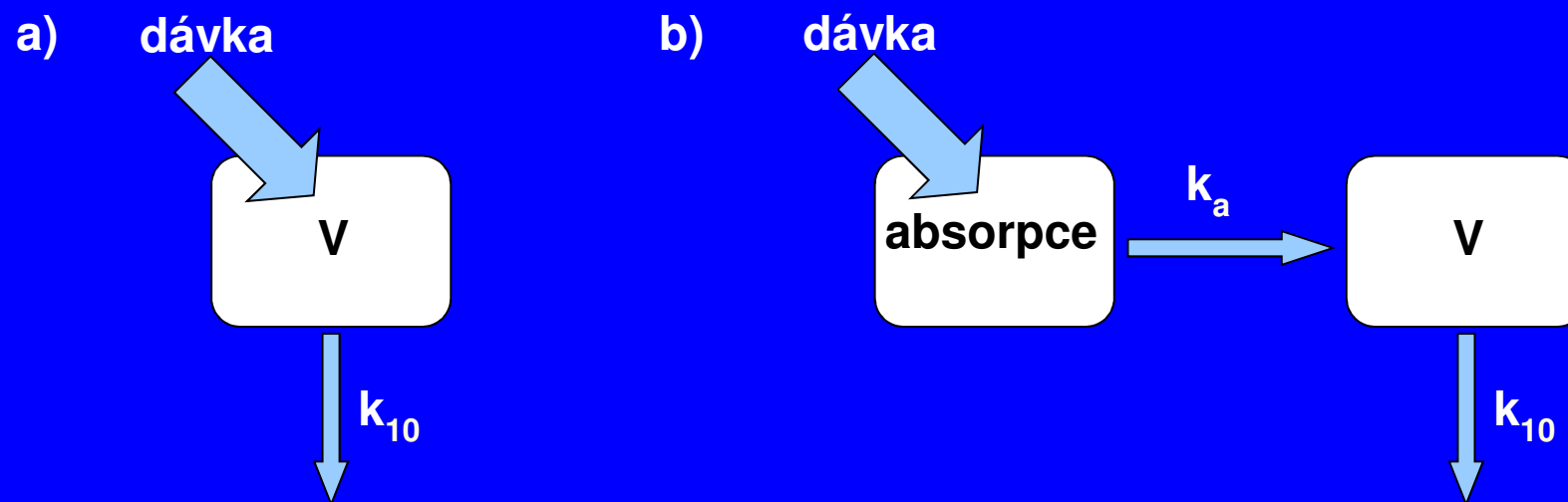
Organ Clearance (očištění organismu)

Clearance, CL (L/h) léku je definována jako objem plasmy, které je kompletně vyčištěno organismem za jednotku času. CL je virtuální objem.

Clearance, CL (L/h) léku reprezentuje objem plasmy, který může být (hypoteticky) vrácen do cirkulace kompletně očištěn od léku (za jednotku času).

$$CL = k.V$$

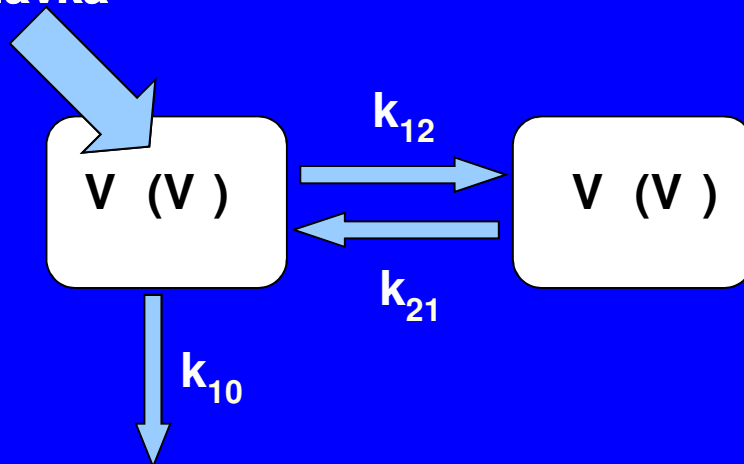
Jednokompartmentový model



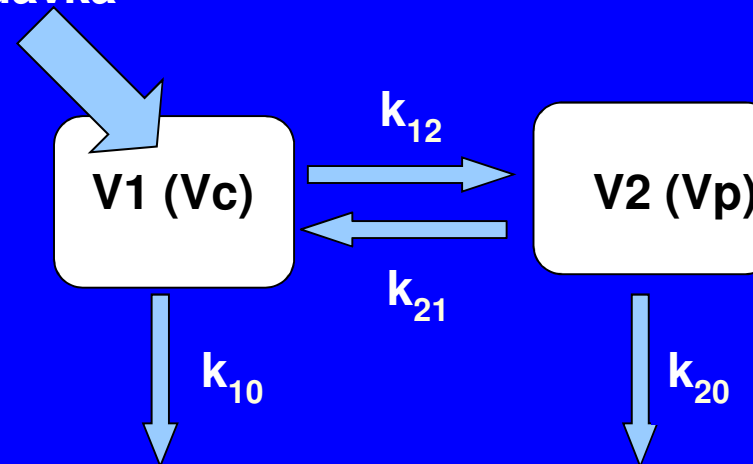
Znázornění jednokompartmentového farmakokinetického modelu po intravenózním podání (a) a po extravaskulárním podání, s fází absorpce léčiva do centrálního kompartmentu (b)

Dvoukompartmentový model

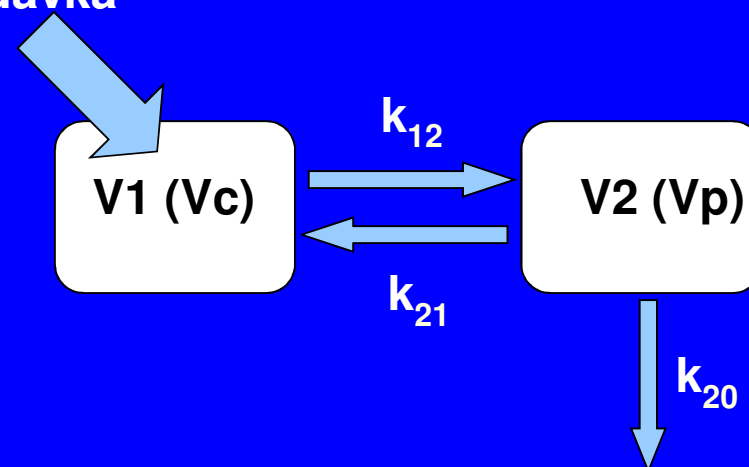
a) dávka



b) dávka

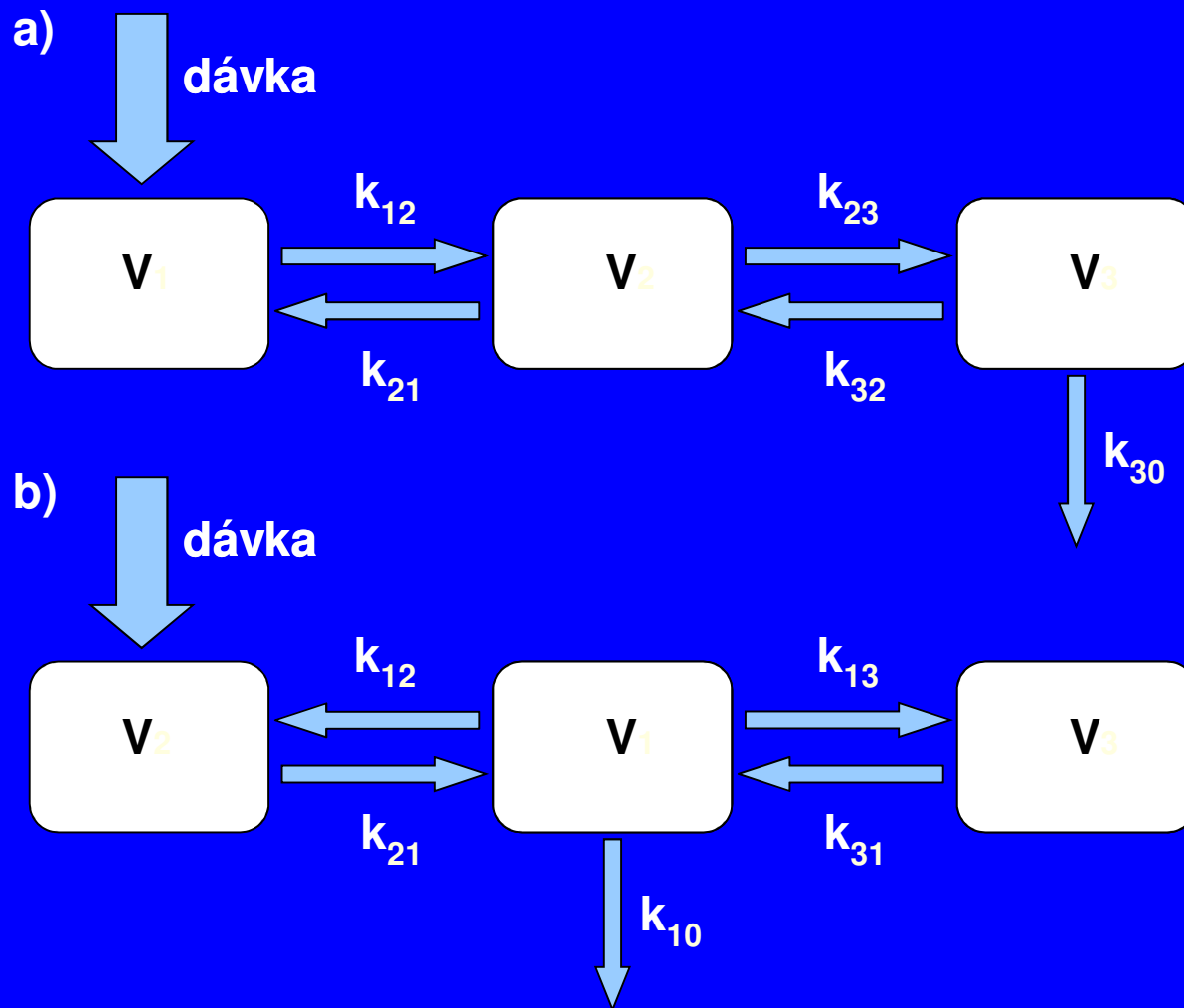


c) dávka



Znázornění dvoukompartmentového farmakokinetického modelu s vylučováním z centrálního kompartmentu (a), s vylučováním z obou kompartmentů (b) a s vylučováním z periferního kompartmentu (c)

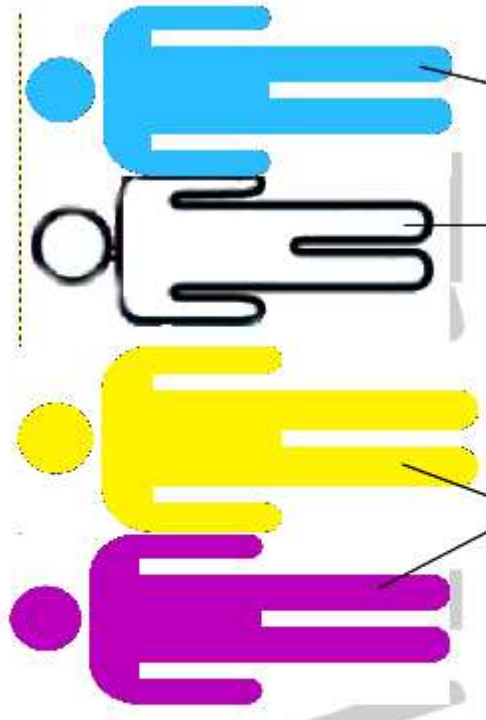
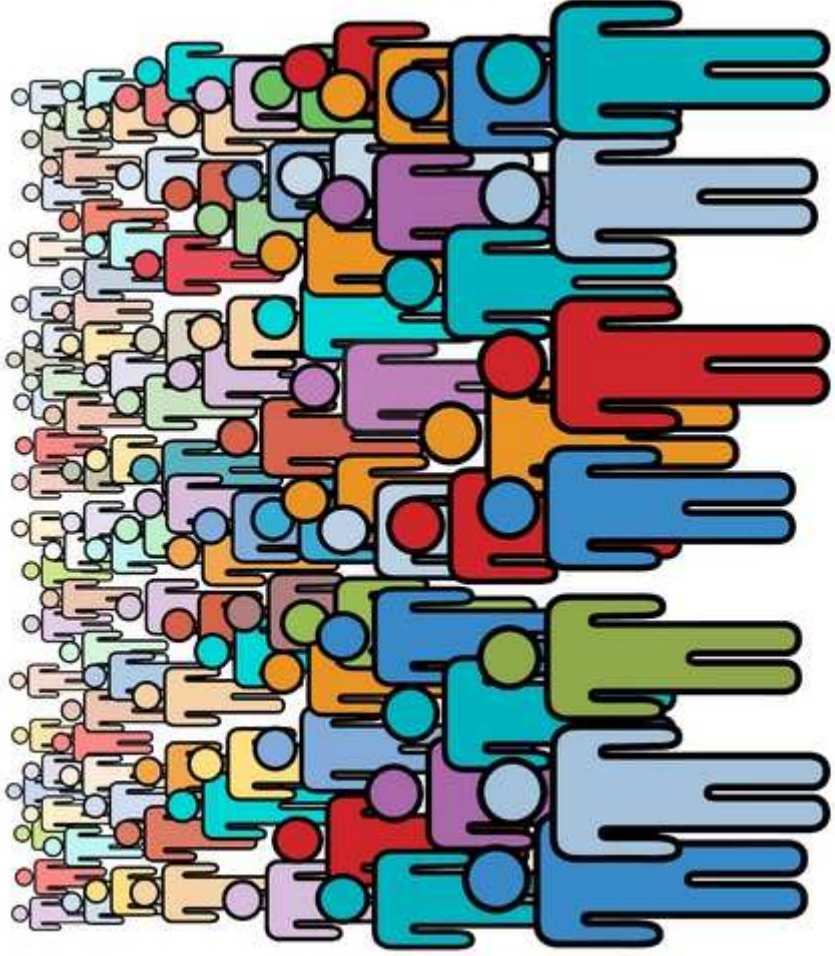
Tříkomentový model



Katenární (a) a mamilární (b) uspořádání tříkomentového farmakokinetického modelu

Primární a odvozené parametry

- Primární parametry: **Farmakokinetika**
 - V (distribuce)
 - CL (vyučování)
- Odvozené parametry: **Matematika**
 - $k = CL / V$ – rychlostní konstanta
 - $t_{1/2} = \ln(2) / k$ - poločas



The Leader in TDI



One Size Does Not Fit All

PERCENTAGE OF THE PATIENT POPULATION FOR WHICH A PARTICULAR DRUG IS INEFFECTIVE, ON AVERAGE

ANTI-DEPRESSANTS
(SSRIs)

38%



ASTHMA DRUGS

40%



DIABETES DRUGS

43%



ARTHRITIS DRUGS

50%



ALZHEIMER'S DRUGS

70%



CANCER DRUGS

75%



MEDIWAR
SOFTWARE FOR HEALTHCARE

MW PHARM
The Leader in TDM Software

Personalisovaná medicína

- aplikace genomických dat pacienta s cílem lepší zdravotní péče
- nejvhodnější specifická léčba pro pacienta na základě jeho genotypu
- cíle PM:
 - správné: léčivo, dávkování, pacient
 - návrh léčby pacienta na základě jeho genotypu a dalších individuálních rysech
 - vývoj efektivnějších léčiv s méně ADRs
 - účinnější a bezpečnější využití stávajících léčiv

Personalisovaná medicína

Monitorace
terapie (TDM)

Molekulární
diagnostika
(genotypizace
SNP)

Bioinformatika

Vývoj léčiv

Farmakogenetika, -genomika,
-metabolomika, -proteomika

Farmakogenetika

- rozdílné reakce na léčiva na základě genetických variací mezi jednotlivci:

genotyp jednovlivce \leftrightarrow schopnost metabolizovat exogenní látky

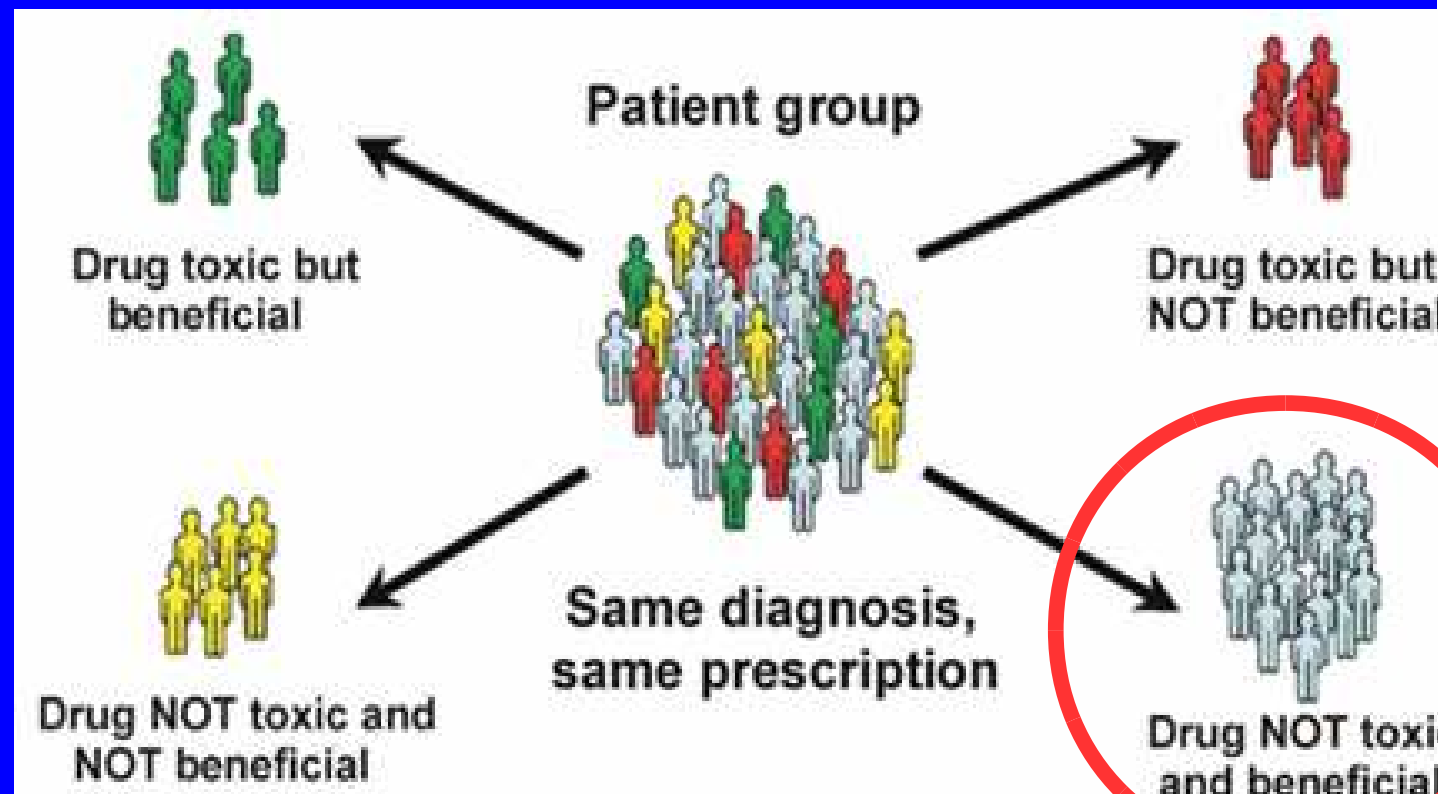
- genetika: 20 – 95 % variability v efektech léčiv
- enzymy, transportéry, receptory, iontové kanály

Farmakogenomika

aplikace genomiky na všechny fáze vývoje léčiv

→ bezpečnější a efektivnější léčiva

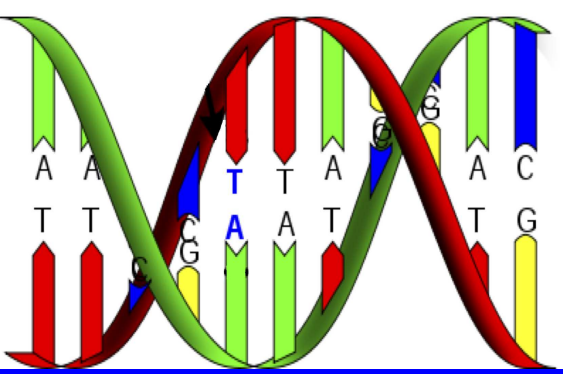
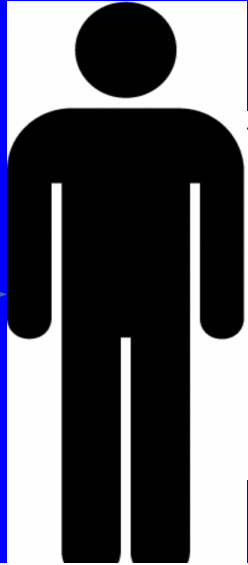
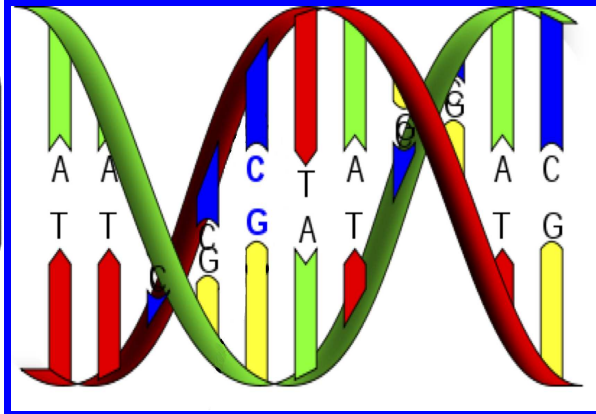
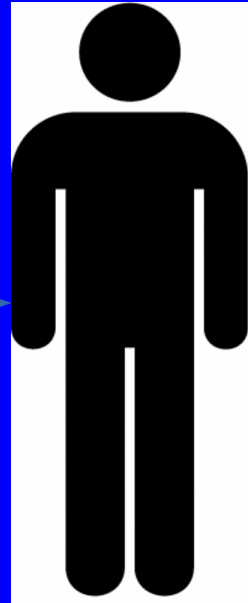
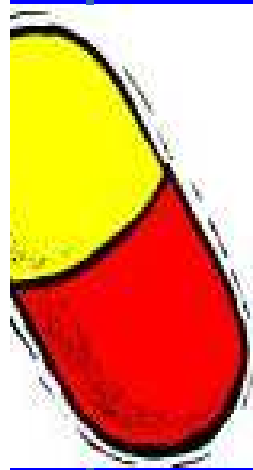
→ snaha odstranit „odhadování“ správného léčiva a dávky



EDIWARE
SOFTWARE FOR HEALTHCARE

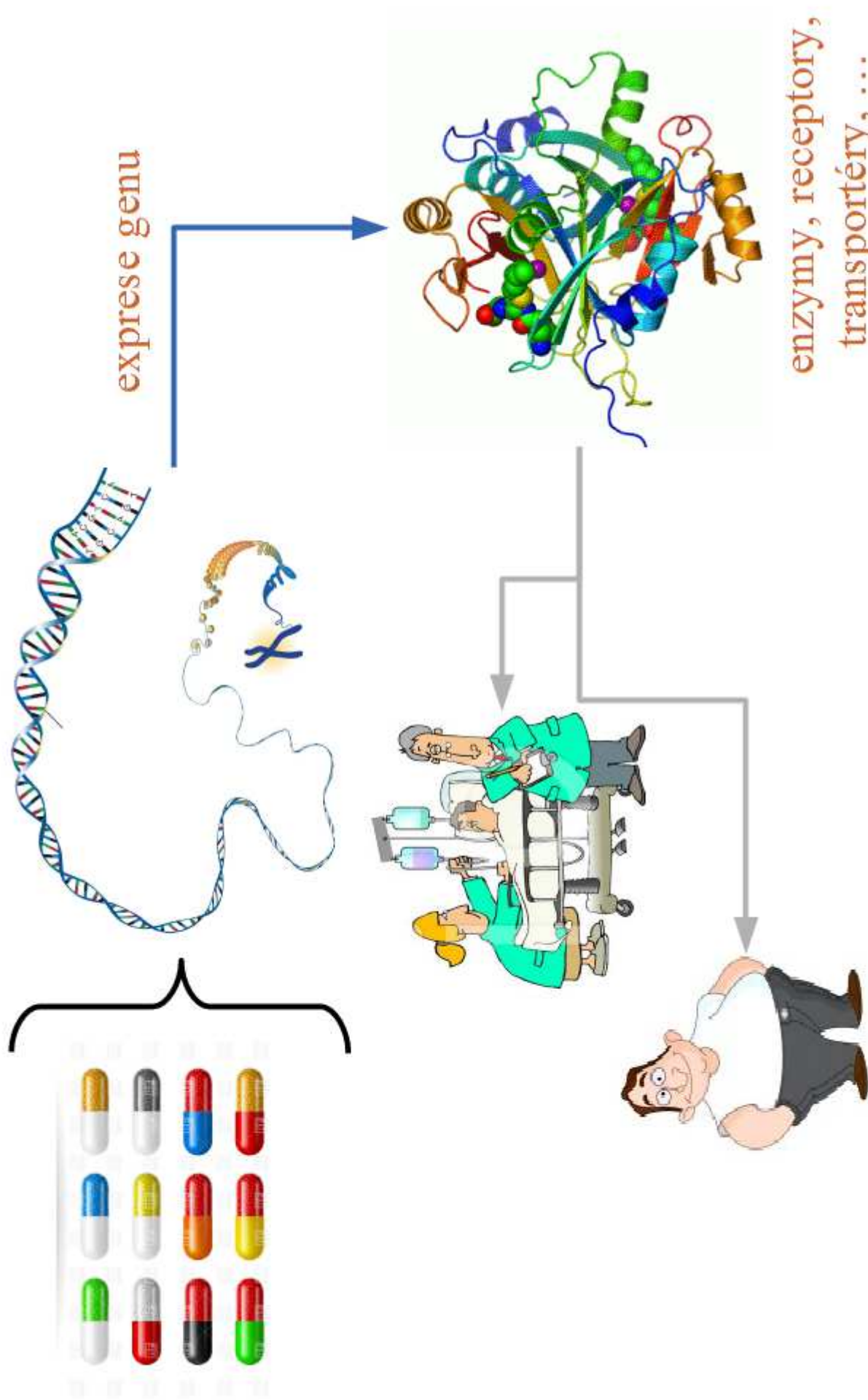
MW PHARM
The Leader in TDM Software

Farmakogenetika x farmakogenomika



sOf.com/4796

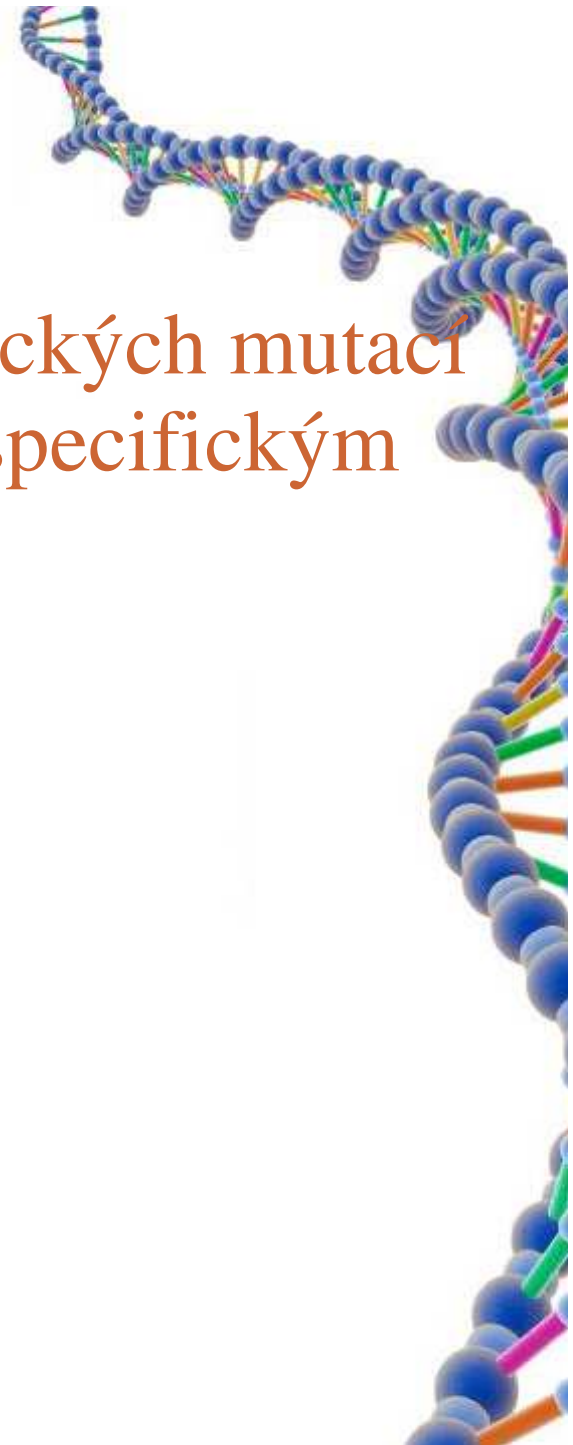
Farmakogenetika x farmakogenomika

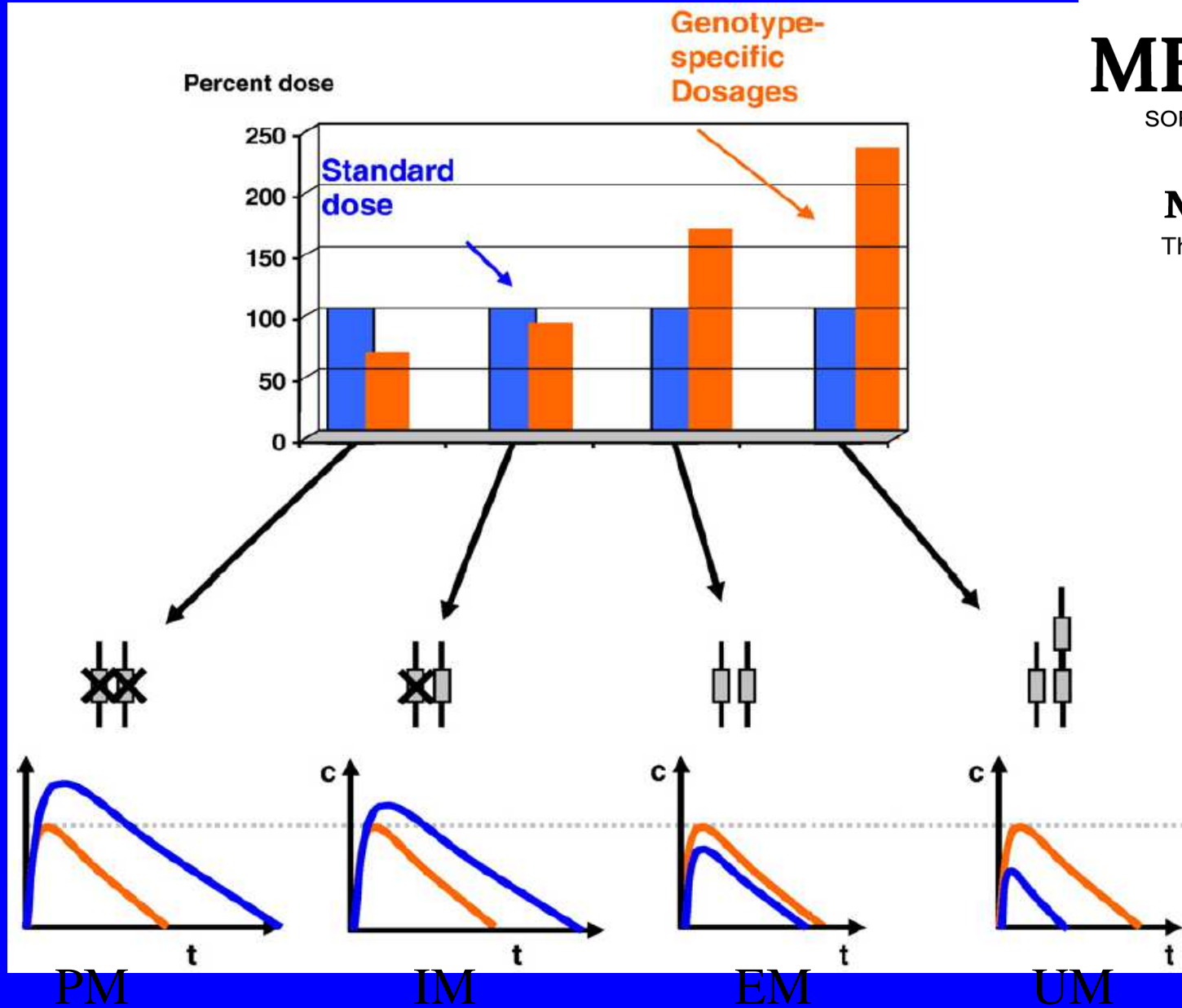


enzymy, receptory,
transportéry, ...

Farmakogenetika

- genotypizace – identifikace genetických mutací podmiňujících vznik fenotypu se specifickým metabolismem
- 4 hlavní fenotypy
 - EM (extensive metabolizer)
 - IM (intermediate metabolizer)
 - PM (poor metabolizer)
 - UM (ultrarapid metabolizer)





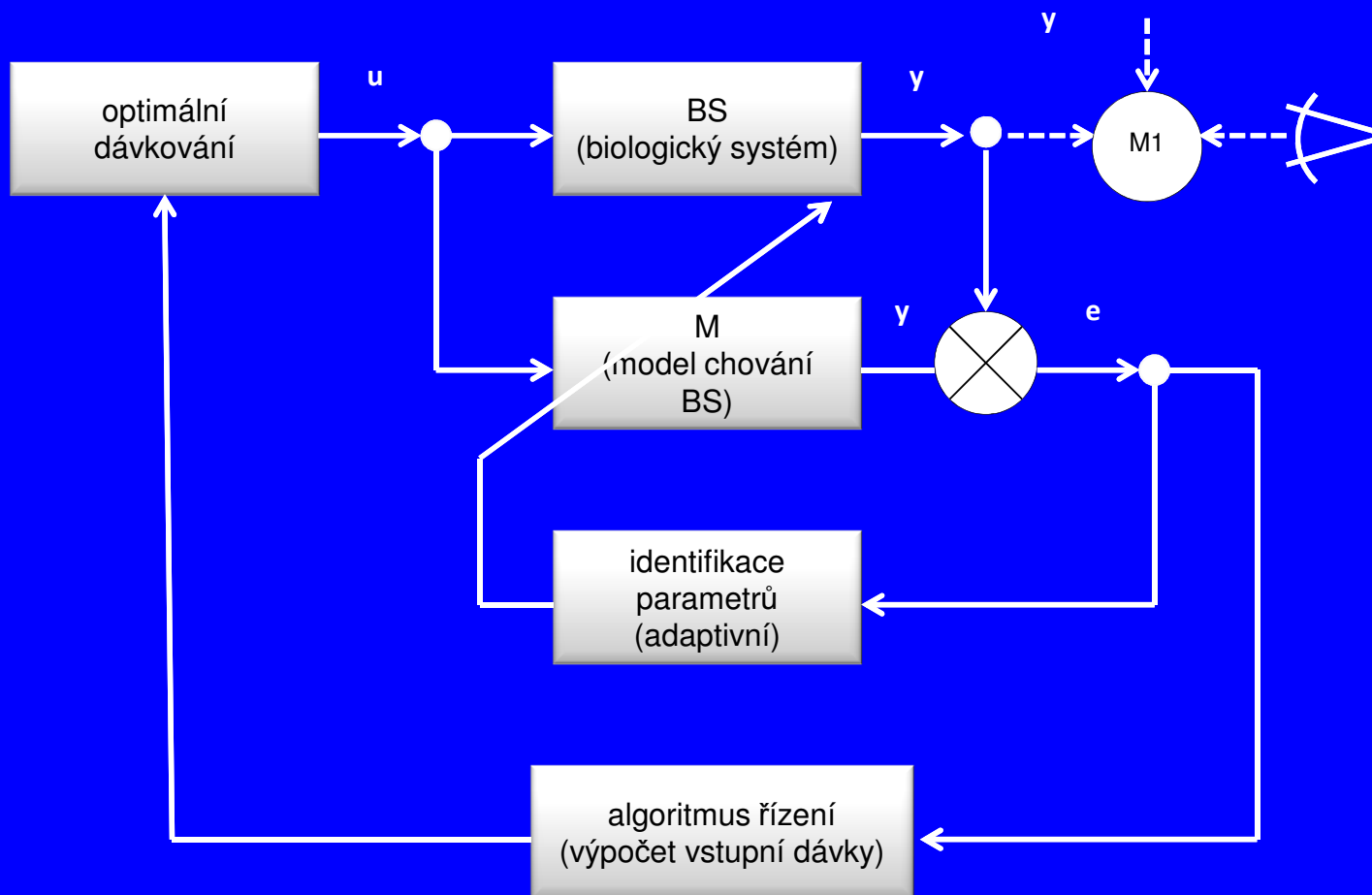
KIRCHHEINER J., SEERINGER A.: Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. 2007. *Biochimica et Biophysica Acta* 1770. s. 489–494.

Personalisovaná medicína v ČR

- TPMT – azathioprin
- CYP2C9 a VKORC1 – warfarin
- CYP2C19 – klopidogrel
- CYP2D6 – tamoxifen
- EGFR a KRAS – cetuximab, panitumumab
- HER-2 – trastuzumab

- 140 léčiv má v SPC farmakogenomické informace (FDA, 16.6.2014)

Blokové schéma optimální farmakoterapie z hlediska teorie řízení



Hypotetické hodnoty parametrů

CL (L/h)	V (L)	k (1/h)	$t_{1/2}$ (h)
1.00	1.00	1.00	0.69
1.00	2.00	0.50	1.39
0.50	1.00	0.50	1.39

show

Typické hodnoty parametrů

Lék	CL (L/h)	V (L)	k (1/h)	$t_{1/2}$ (h)
Vecuronium	12	14	0.86	0.81
Theophylline	2.8	35	0.08	8.7
Amiodaron	7.9	4620	0.0017	407

Normalizace parametrů

Par	U_{deno}	Var	U_{var}	U_{norm}
V	L	LBM	kg	L/kg
CL_M	L/h	BSA body surface area	m^2	L/h/ m^2
CL_R	L/h	CL_{CR}	L/h	- (f_r)

$$V = V_{norm} \cdot LBM$$

$$CL = CL_M \cdot BSA + f_r \cdot CL_{CR}$$

Základní výpočty s použitím FK modelu

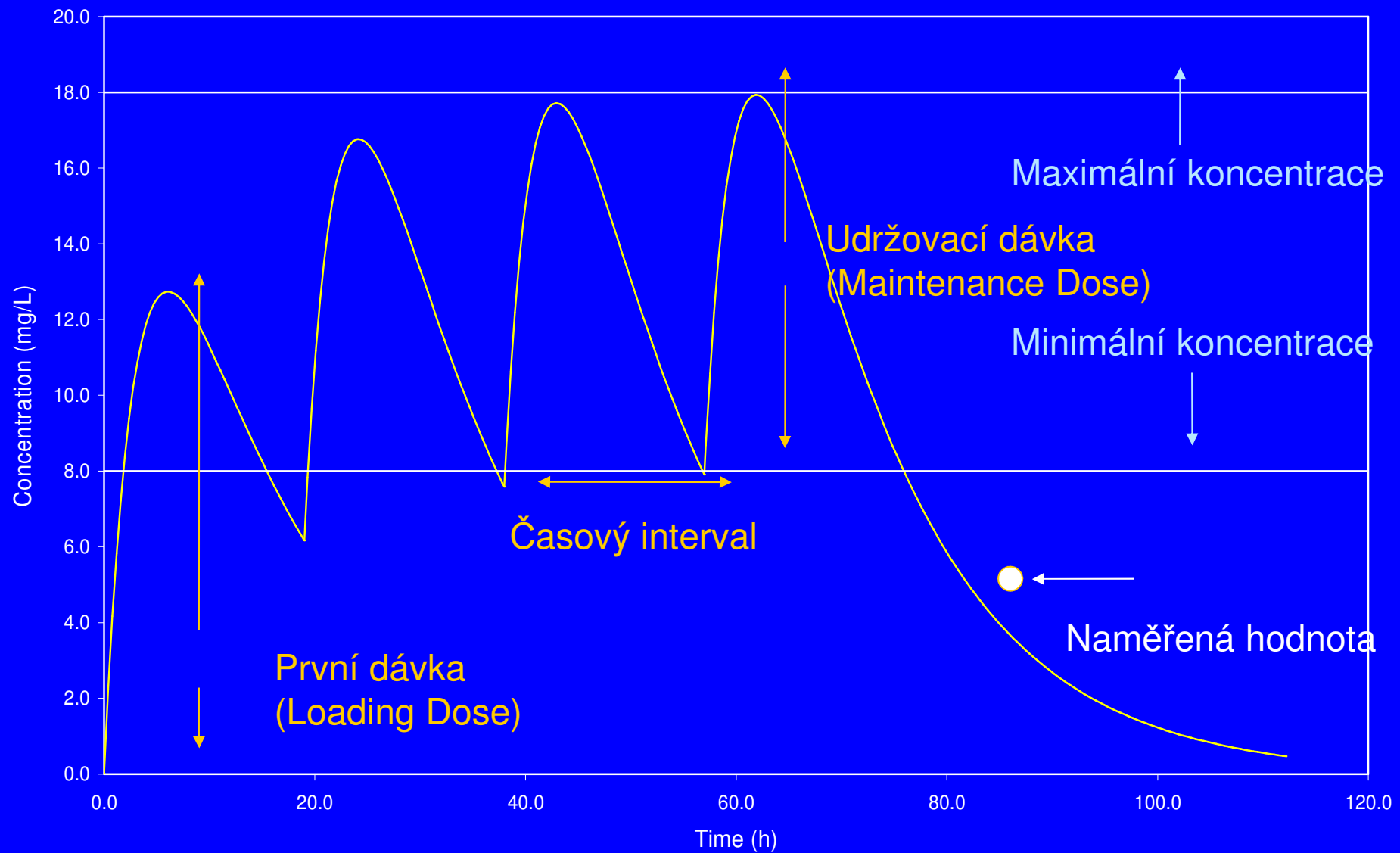
- Simulace : $C(t) = F(t, D, CL, V)$
- Fitting* : $CL, V = F(D, C_1, C_2, \dots, C_n)$
- Dávkování : $D = F(CL, V, C_{\min}, C_{\max})$

*Standardní odhad parametrů a odhad parametrů dle Bayese

Režimy dávkování

Režim	Zkratka	Popis
User	USR	Zadává uživatel
Exact	EXA	Časový interval mezi jednotlivými dávkami a udržovací dávkou jsou konstantní.
Kunin	KUN	Udržovací dávka je polovinou počáteční dávky. Časový interval mezi dávkami je roven biologickému poločasu
Dettli - Tm	DDM	Časový interval je konstantní: $T = TS$. Udržovací dávka se mění podle: $D = DS \times CL / CLS$, kde CLS je standardní clearance léčiva a CL je clearance vypočítána pro konkrétního pacienta.
Dettli - Tint	DTI	Udržovací dávka je konstantní: $D = DS$. Časový interval se mění podle: $T = TS \times CLS / CL$, kde CLS je standardní clearance léčiva a CL je clearance vypočítána pro konkrétního pacienta.
Standard	STD	Původní standardní dávkování
Practical	P1, P2, P3, P4	Teoretický režim převedený na dostupné dávky a běžné intervaly

Dávkovací režim



Algoritmus dávkování léků

- Založený na FK-FD
 - Požaduje maximální a minimální koncentraci léku
 - Vypočtená dávka se může lišit od standardní dávky
 - + Flexibilní přístup s použitím simulačního modelu (exact calculation)
- Standardní založené na vstupní dávce
 - + Klinické koncentrace (max, min) nejsou požadovány
 - + Vypočtená dávka je přibližně v okolí standardní dávky
 - Méně flexibilní pravidla (aproximace)
- FK a standardní založené na vstupní dávce (PharmDIS)
 - + Cílová virtuální koncentrace

Založeno na FK-FD

- Požadavky
 - Terapeutické koncentrace (max, min) ne vždy známé!
 - Charakteristika pacienta
 - Populační parametry léků
- Přístup
 - Nastavení dávky a časového intervalu s cílem dosažení terapeutických hladin (přesné dávkování).
 - Přiblížení praktickým hodnotám času a dávky
- Metoda
 - Polyexponenciální (lineární) a diferenciální rovnice (nelineární)
 - Numerická integrace

Standardní výpočet založený na dávce

- Požadavky
 - Standardní dávka
 - Standardní interval
 - Standardní populační parametry léku (CL nebo $T_{1/2}$)
- Kunin
 - Nastavení dávky a **intervalu** pomocí modif. $T_{1/2}$
 - Zaměření na účinnost (použití často používaných dávek)
- Dettli
 - Nastavení dávky nebo intervalu použitím modifikovaného CL
 - Zaměření na bezpečnost (snížení frekvence dávkování)

Standardní metodika dávkování

- Vzorec dle Kunina

- $D = D_{s1}/2$

- $T = T_{1/2}$

- Pravidlo 1 dle Dettliho → nastavení dávky

- $D = D_s * CL/CL_s$

- $T = T_s$

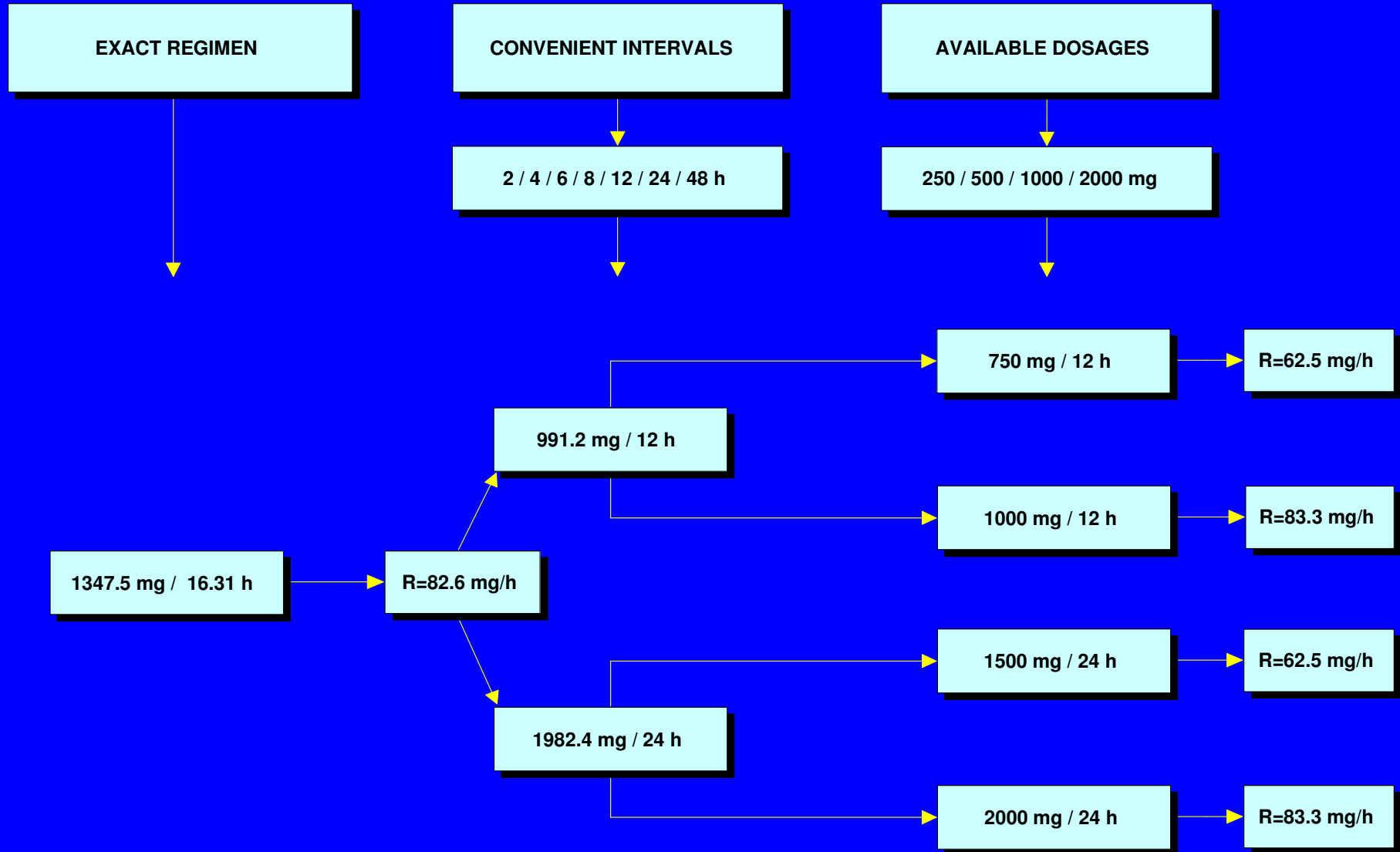
- Pravidlo 2 dle Dettliho → nastavení intervalu

- $T = T_s * CL_s/CL$

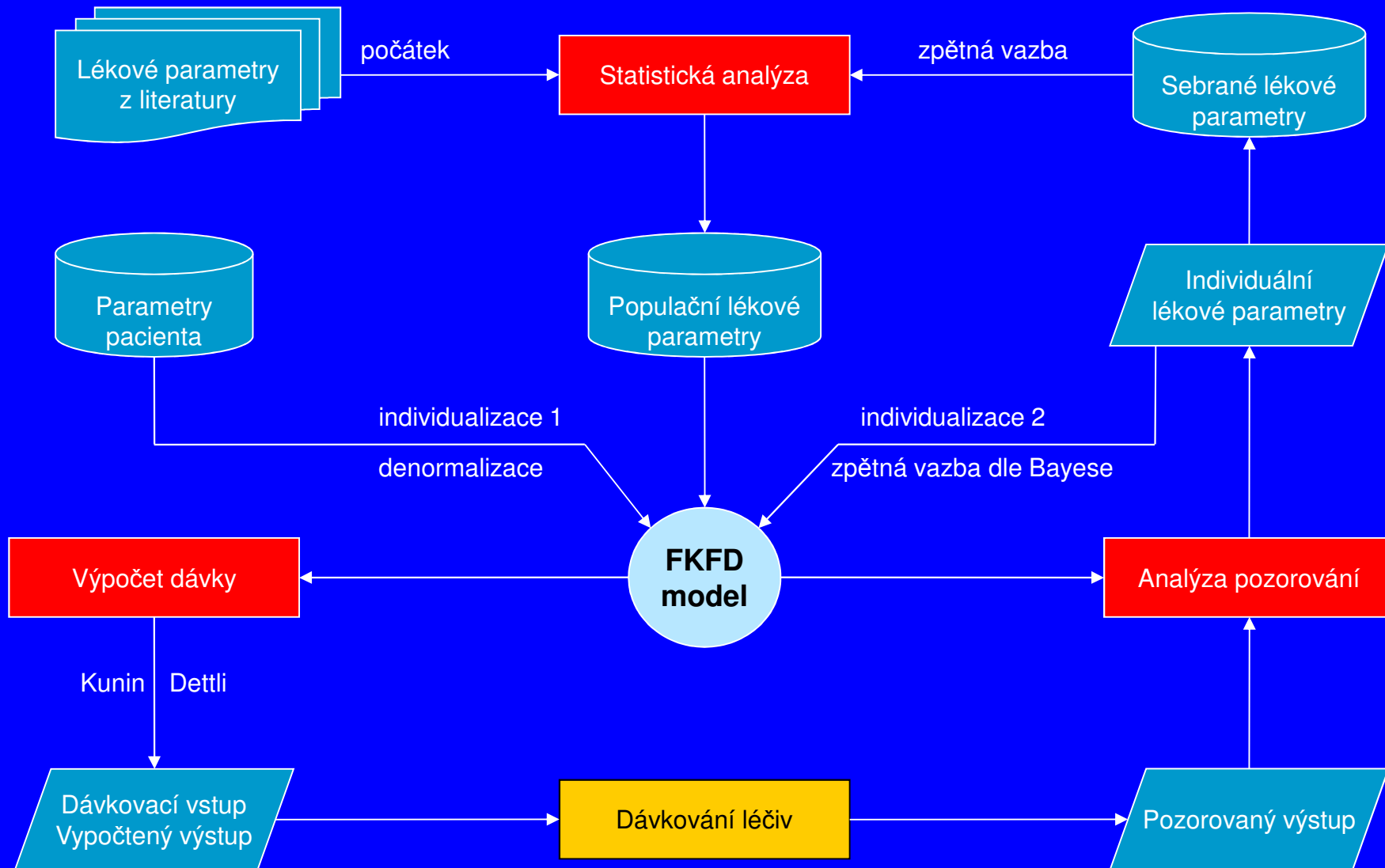
Metoda založená na FK standardní dávce

- Krok 1: Výpočet minimální a maximální hladiny koncentrace
 - Z standardní dávky a standardního intervalu
 - Použitím standardních populačních parametrů léku
 - Pro pacienty se standardními populačními parametry
- Krok 2: Předpoklad
 - *Hladina koncentrace vypočtená v kroku 1 je uvažována jako terapeutická cílová koncentrace (virtuální cíl).*
- Krok 3: Výpočet FKFD + vstupní dávka
 - Použití virtuálních cílových hladin
 - U individuálního pacienta

Praktické dávkování léků



Celkový proces dávkování léčiv



Individualizace

- Denormalizace lékových parametrů
 - Digoxin – populační objem = 7.0 L/kg
 - Váha pacienta = 70.0 kg
 - Individuální distribuční objem = $7.0 \times 70.0 = 490$ L
- Odhad lékových parametrů (pozorování, fitting)
 - Digoxin - populační objem = 7.0 L/kg
 - Vypočtený objem (Digoxin) = 7.3 L/kg
 - Váha pacienta = 70.0 kg
 - Individuální distribuční objem = $7.3 \times 70.0 = 511$ L

Význam jednotlivých parametrů v tabulce režimů je následující:

- · DI – Loading dose - první podaná dávka [mg]
- · Dm - Maintenance dose - udržovací dávka [mg]
- · Tint-Dosing interval – časový interval mezi udržovacími dávkami [h]
- · Ndos – počet dávek [-]
- · pSS - Percentage steady state [%]
- · Cav – průměrná koncentrace [mg/L]
- · Cmin – minimální účinná koncentrace [mg/L]
- · Cmax – maximální koncentrace [mg/L]
- · Ctough – koncentrace v čase Ttrough [mg/L]
- · Cpeak – koncentrace v čase Tpeak [mg/L]
- · Tmax – čas, kdy bylo dosaženo maximální koncentrace [h]
- · Ttrough · Tpeak

Výpočet parametrů „User“ režimu je regulován následujícími zaškrťovacími políčky:

- Sort Deviation – řazení praktických režimů
- Steady State – při změně jakéhokoliv parametru „User“ režimu, bude změněn počet dávek tak, aby bylo dosaženo alespoň z 99% rovnovážného stavu.
- Fixed Rate – udržovací dávka a časový interval mezi dávkami jsou provázány, při změně udržovací dávky dojde automaticky ke změně intervalu a naopak.
- Optimal dose – počáteční dávka není stanovena na základě standardní počáteční dávky, ale na základě standardní udržovací dávky a časového intervalu

On-line FK kurz

<http://www.boomer.org/c/p1/>