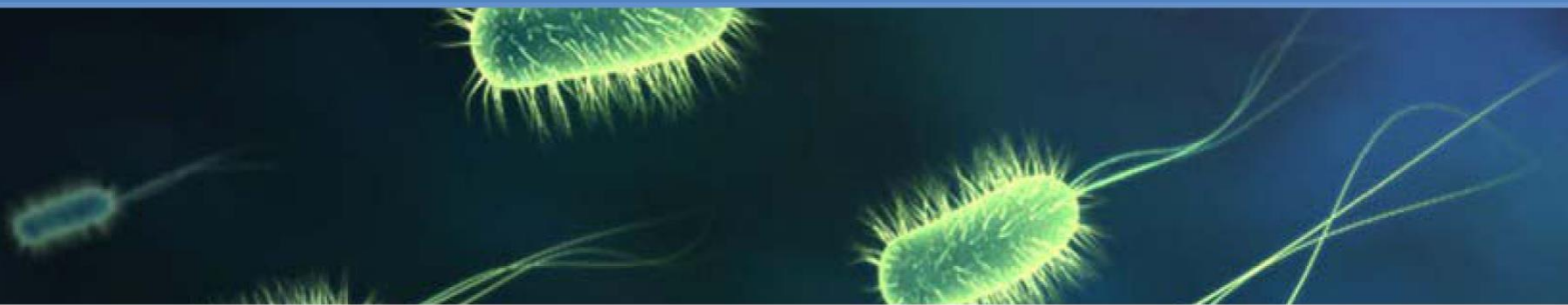




UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI



Podstawy farmakokinetyki klinicznej. Działania niepożądane leków.

Dr hab. n. med. Jacek Kasznicki

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej UMED Łódź

www.umed.pl

FARMAKOLOGIA

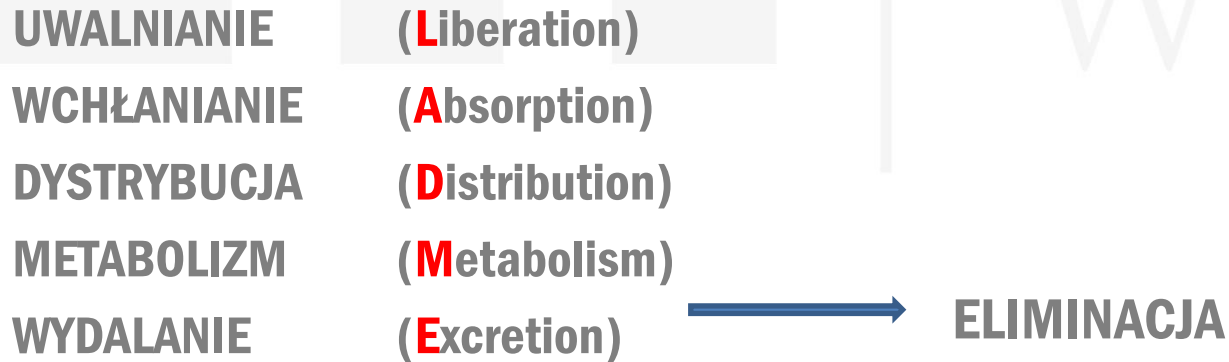
nauka o leku

FARMAKOKINETYKA
wpływ organizmu na
lek

FARMAKODYNAMIKA
wpływ leku na
organizm

PROCESY FARMAKOKINETYCZNE

LADME



Procesy farmakokinetyczne

UWALNIANIE

WCHŁANIANIE

DYSTRYBUCJA

METABOLIZM

WYDALANIE

UWALNIANIE

Uwalnianie substancji czynnej z preparatu, który został wprowadzony do organizmu, etapy:

1. Rozpad (tabletki, kapsułki)
2. Uwolnienie substancji czynnej z tabletki, podskórnego „depot” np. insulina, itd.
3. Rozpuszczenie w płynach ustrojowych

Przebieg tych procesów zależy głównie od czynników technologicznych

Procesy farmakokinetyczne

UWALNIANIE

WCHŁANIANIE

DYSTRYBUCJA

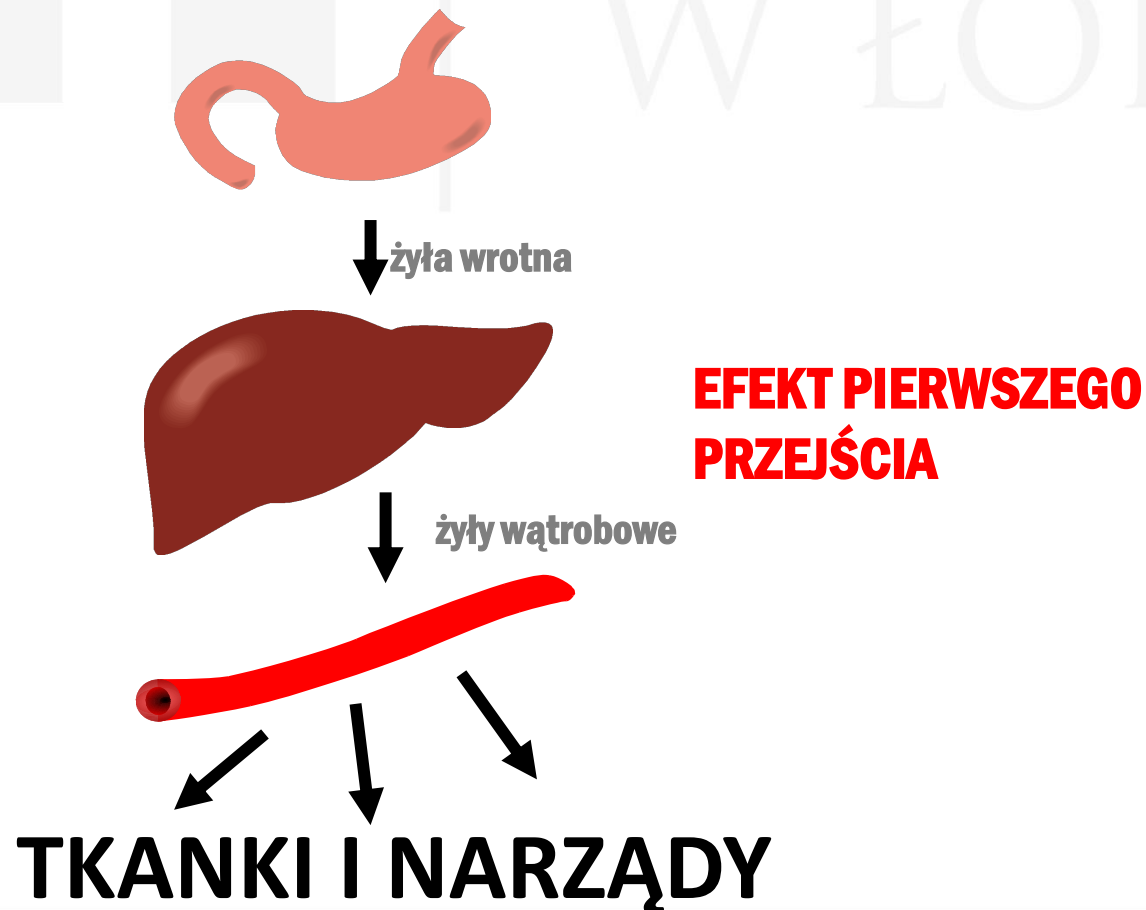
METABOLIZM

WYDALANIE

Wchłanianie

Procesy związane z przejściem leku z miejsca podania do krążenia ogólnego

Najczęściej przez przewód pokarmowy po podaniu doustnym



Efekt pierwszego przejścia

Intensywność metabolizowania leku w czasie pierwszego przepływu przez wątrobę

Może wykluczyć doustną drogę podawania leku lub sprawić, że dawka podawana doustnie jest dużo większa niż równoważna jej dawka podawana dożylnie

Drogi podania, w których występuje efekt pierwszego przejścia:

- doustna
- do tętnicy wątrobowej lub żyły wrotnej
- doodbytnicza (głębokie podanie doodbytnicze)

Efekt pierwszego przejścia

Przykłady leków o dużym efekcie pierwszego przejścia:

1. **nitrogliceryna (prawie 100% metabolizm – lek nie przechodzi do krążenia ogólnego po podaniu doustnym)**
2. **lidokaina (prawie 100% metabolizm - – lek nie przechodzi do krążenia ogólnego po podaniu doustnym)**
3. **propranolol, metoprolol, acebutolol**
Np. dla metoprololu efekt pierwszego przejścia wynosi około 55%, co oznacza, że tylko około 45% podanej dawki leku przechodzi do krążenia ogólnego -> stąd różnica między dawką doustną a dożylną
4. **nifedypina, werapamil**
5. **ASA, paracetamol**
6. **petydyna, morfina**

Wchłanianie

Pozostałe drogi podania leku:

1. dożylna
2. podskórna
3. domięśniowa
4. doodbytnicza
5. donosowa
6. podjęzykowa
7. wziewna
8. na skórę
9. dopochwowo
10. do worka spojówkowego

Wchłanianie

Czynniki determinujące wybór drogi podania leku:

- **właściwości fizykochemiczne leku – np. cząsteczka może nie wchłaniać się z przewodu pokarmowego**
- **oczekiwany początek działania leku – gdy chcemy szybkiego początku działania lek powinien być podany dożylnie**
- **docelowe miejsce działania leku – np. przy zapaleniu opon mózgowo rdzeniowych tylko wybrane antybiotyki przenikają do płynu mózgowo rdzeniowego**
- **stan ogólny pacjenta – nieprzytomnym chorym nie podajemy leków doustnie**
- **wiek pacjenta – np. noworodki nie połykają leków doustnych**

Dostępność biologiczna (F) (biodostępność)

Ułamek dawki substancji leczniczej, który dostaje się w formie aktywnej farmakologicznie do krążenia ogólnego po podaniu pozanaczyniowym oraz szybkość, z jaką ten proces zachodzi

Czynniki determinujące dostępność biologiczną;

- **droga podania**
(po podaniu dożylnym = 1 (100%))
- **właściwości fizykochemiczne preparatu – warunkują szybkość i ilość substancji czynnej uwolnionej z postaci leku**
(rozpuszczalność, lipofilność, stopień zjonizowania, masa cząsteczkowa, substancje pomocnicze)
- **stan fizjopatologiczny organizmu**
(zmiany pH lub motoryki przewodu pokarmowego, choroby przewodu pokarmowego lub wątroby)
- **efekt pierwszego przejścia**
- **interakcje pomiędzy lekami lub lekiem i treścią pokarmową w miejscu wchłaniania**

Dostępność biologiczna

Bezwzględna

porównanie badanego leku podanego pozanaczyniowo (p.o. = doustnie) z tym samym lekiem podanym donaczyniowo (i.v. = dożylnie)

$$EBA = \frac{D_{iv.} \times AUC_{po.}}{D_{po.} \times AUC_{iv.}}$$

Względna

porównanie preparatu badanego z preparatem standardowym o znanej dostępności biologicznej – porównanie preparatów tego samego leku różnych producentów

$$EBA = \frac{D_s \times AUC_b}{D_b \times AUC_s}$$

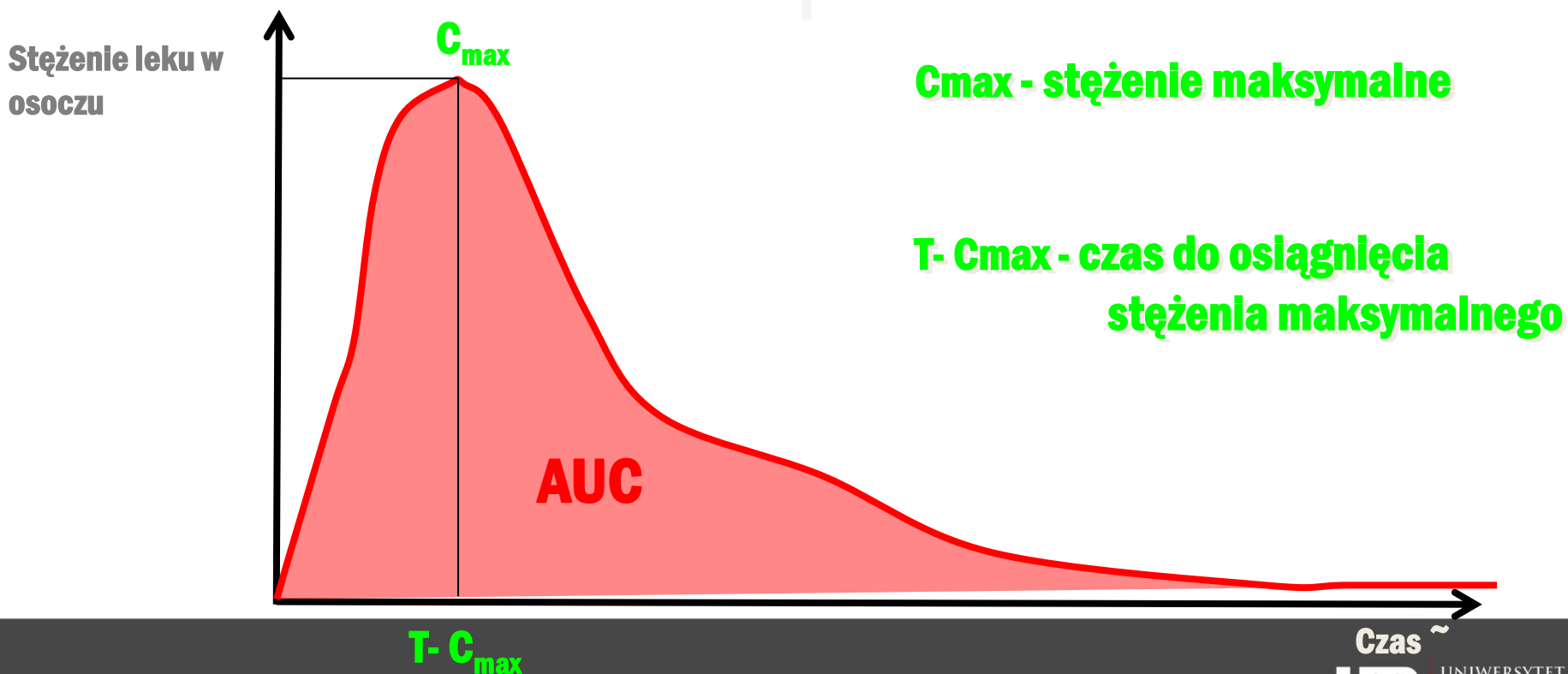
s – preparat standardowy

b – preparat badany

EBA - Extend of Bioavailability

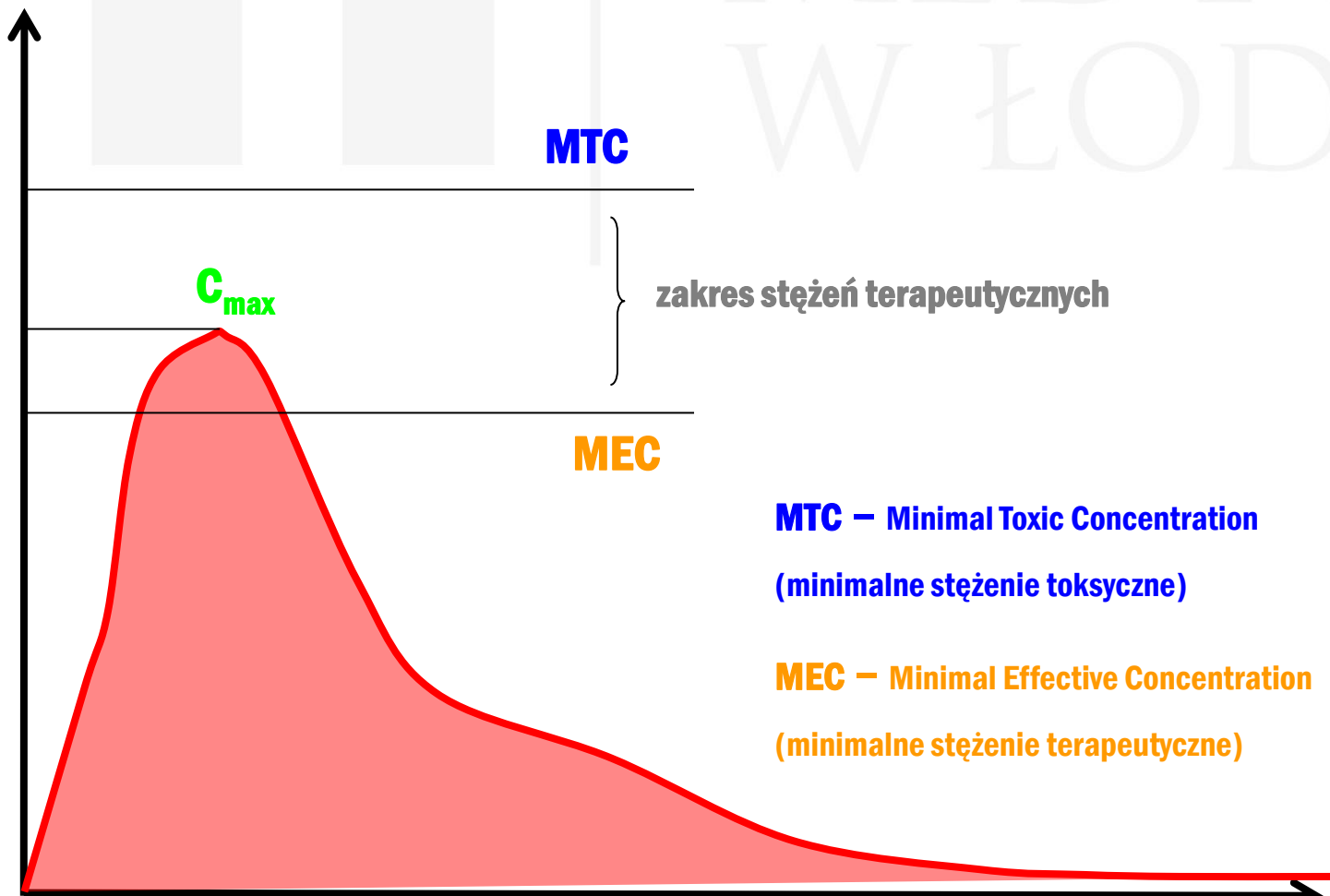
Oceniane parametry farmakokinetyczne

AUC (Area under the Curve) - pole pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu



Oceniane parametry farmakokinetyczne

Stężenie leku w osoczu



MTC

C_{max}

zakres stężeń terapeutycznych

MEC

MTC – Minimal Toxic Concentration
(minimalne stężenie toksyczne)

MEC – Minimal Effective Concentration
(minimalne stężenie terapeutyczne)

Procesy farmakokinetyczne

UWALNIANIE
WCHŁANIANIE
DYSTRYBUCJA
METABOLIZM
WYDALANIE

Dystrybucja

Proces rozmieszczania leku w płynach i tkankach organizmu

Czynniki warunkujące dystrybucję:

- **szybkość przepływu krwi przez poszczególne tkanki (pojęcie kompartmentu)**
- **szybkość transportu przez błony biologiczne**
- **wiązanie z białkami**

Kompartment

To zespół tkanek, narządów lub płynów ustrojowych, w których lek i jego metabolity są rozmieszczone homogenicznie – czyli w jednym stężeniu

KOMPARTMENT CENTRALNY (PŁYTKI)

Stężenie leku natychmiast osiąga stan równowagi ze stężeniem we krwi

osocze

Mózg

Serce

Wątroba

Nerki

Erytrocyty

Inne tkanki dobrze ukrwione

MODEL JEDNOKOMPARTMENTOWY

KOMPARTMENT TKANKOWY (GŁĘBOKI)

Lek osiąga stan równowagi stężeń z kompartmentem centralnym po upływie czasu od zakończenia dystrybucji

Tkanka tłuszczowa

Skóra

Mięśnie

Inne tkanki słabiej ukrwione

MODEL DWUKOMPARTMENTOWY

Objętość dystrybucji V_d

Hipotetyczna objętość płynów ustrojowych, w której po równomiernym rozmieszczeniu lek miałby stężenie takie jak we krwi

V_d bezwzględna - wyrażana w litrach

V_d względna – wyrażana w litrach/kilogram

$$V_d = A/C$$

A – ilość leku w organizmie [mg]

C - stężenie leku we krwi [mg/L]

Objętość dystrybucji znaczenie praktyczne

$V_d = 5l$ - dystrybucja ograniczona jest do krwi

$V_d = 10-20l$ - przenikanie leku do płynów zewnątrzkomórkowych

$V_d = 25-35l$ - przenikanie leku do płynów wewnątrzkomórkowych

$V_d = 40l$ - rozmieszczanie we wszystkich płynach
organizmu

$V_d > 100l$ - lek silnie kumuluje się w tkankach

Wiązanie z białkami

Odwracalny proces powstawania kompleksu lek-białko

Znaczenie kliniczne ma wówczas, gdy stopień wiązania leku z białkami jest większy niż 80%

Lek związany z białkami:

- jest nieaktywny farmakologicznie
- nie może przechodzić przez błony biologiczne
- nie ulega metabolizmowi
- nie może być wydalony

Zmniejszenie stopnia wiązania leku skutkuje:

- wzrostem siły działania leku
- skróceniem czasu działania leku

Stopień wiązania leku z białkami zależy od:

- **stężenia leku** (wysycenie miejsc wiążących już w zakresie stężeń terapeutycznych dla salicylanów, fenylbutazonu, kwasu walproinowego, prednizolonu)
- **powinowactwa leku do miejsc wiążących**
- **stężenia białek** (wydolność nerek, wątroby, wiek, stan odżywienia itp...)
- **obecności substancji egzogennych** (leki, trucizny środowiskowe) i **endogennych** (kwasy tłuszczowe, bilirubina, mocznik, hormony)
- **pH osocza** (spadek wiązania np. barbituranów z białkami w kwasicy)

Przykłady leków o dużym stopniu wiązania z białkami:

- Pochodne kumaryny
- Pochodne sulfonilomocznika
- Fenylobutazon
- Salicylany
- Sulfonamidy
- Penicyliny

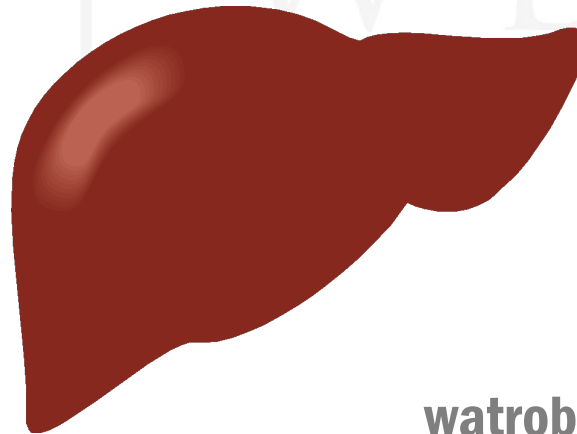
Procesy farmakokinetyczne

UWALNIANIE
WCHŁANIANIE
DYSTRYBUCJA
METABOLIZM
WYDALANIE

Metabolizm

Szereg procesów biochemicznych, których głównym celem jest unieczynnienie leku oraz ułatwienie jego eliminacji z organizmu

Podstawowe miejsce



wątroba

Pozostałe:

- jelita
- nerki
- śledziona
- skóra
- płuca
- osocze
- mięśnie

Metabolizm



Metabolizm

Procesy I fazy prowadzą do:

- inaktywacji leku macierzystego
- aktywacji proleku do czynnej farmakologicznie postaci
(większość inhibitorów konwertazy angiotensyny)
- powstania metabolitu aktywnego farmakologicznie
(imipramina)
- powstania metabolitu toksycznego
(paracetamol)

Procesy II fazy prowadzą zwykle do powstania związków nieczynnych farmakologicznie podlegających wydalaniu

Czynniki wpływające na metabolizm leków

1. Wiek pacjenta:

- Noworodki – niedojrzały układ mikrosomalny
- Małe dzieci – przyspieszony metabolizm
- Chorzy w wieku podeszłym – zmniejszenie aktywności enzymów mikrosomalnych

1. Płeć (mężczyźni metabolizują szybciej)

2. Stany chorobowe (niewydolność krążenia, marskość wątroby)

3. Interakcje lekowe – stosowanie induktorów lub inhibitorów enzymów mikrosomalnych wątroby

4. Czynniki genetyczne – tzw. genetycznie uwarunkowani „szybcy” i „wolni” metabolizerzy

Leki a izoenzymy cytochromu P-450

Inhibitory

Cymetydyna, ranitydyna

IPP

Propranolol

Erytromycyna

Doustne leki
antykonieczne

Ciprofloksacyna

Sok z grapefruita

Induktory

Alkohol etylowy

Barbiturany

Nikotyna

Rifampicyna

Preparaty dziurawca

Procesy farmakokinetyczne

UWALNIANIE
WCHŁANIANIE
DYSTRYBUCJA
METABOLIZM
WYDALANIE

Wydalanie

Procesy związane z usuwaniem leku z organizmu

Drogi wydalania:

- Przez nerki (większość leków)
- Z żółcią (makrolidy, glikozydy)
- Ze śliną (fenytoina)
- Z powietrzem wydychanym (alkohol, środki znieczulenia ogólnego)
- Z potem (witamina B1)

Klirens leku (Cl)

Objętość osocza całkowicie oczyszczonego z leku w jednostce czasu przez narząd eliminujący ten lek z organizmu

$$Cl = K \times V_d$$

Klirens całkowity

$$Cl_T = Cl_R + Cl_H + Cl_X$$

Cl_T = klirens całkowity, Cl_R = klirens nerkowy, Cl_H = klirens wątrobowy, Cl_X = wszystkie inne klirensy

Przykład

Propranolol $Cl_T = 849$ ml/min, $Cl_H = 840$ ml/min, $Cl_R = 8$ ml/min

Biologiczny okres półtrwania

Czas, po upływie którego stężenie leku we krwi, po zakończonej dystrybucji zmniejsza się o połowę

Pozwala określić odstępy dawkowania leków dla leków, dla których istnieje zależność pomiędzy stężeniem a działaniem

$$t^{1/2} = \frac{0,693}{K}$$

$$t^{1/2} = \frac{0,693 \times Vd}{Cl}$$

Stała eliminacji (K)

Określa szybkość usuwania określonej porcji leku z kompartmentu centralnego jako konsekwencji metabolizmu i wydalania

K reprezentuje również frakcję objętości dystrybucji, która zostaje oczyszczona z substancji leczniczej w jednostce czasu

$$K = \frac{Cl}{Vd}$$

K – stała eliminacji

Cl – klirens leku

Vd – objętość dystrybucji

Stężenie stacjonarne

Stan równowagi pomiędzy ilością leku wprowadzanego do organizmu i przez niego wydalanego (metabolizm + eliminacja)

Uwarunkowane głównie przez podawanie kolejnych dawek leku oraz klirens leku

Spadek klirensu może stwarzać ryzyko przedawkowania!!!

Jest ono osiągnięte po 4-5 okresach $t_{1/2}$ od podania pierwszej dawki

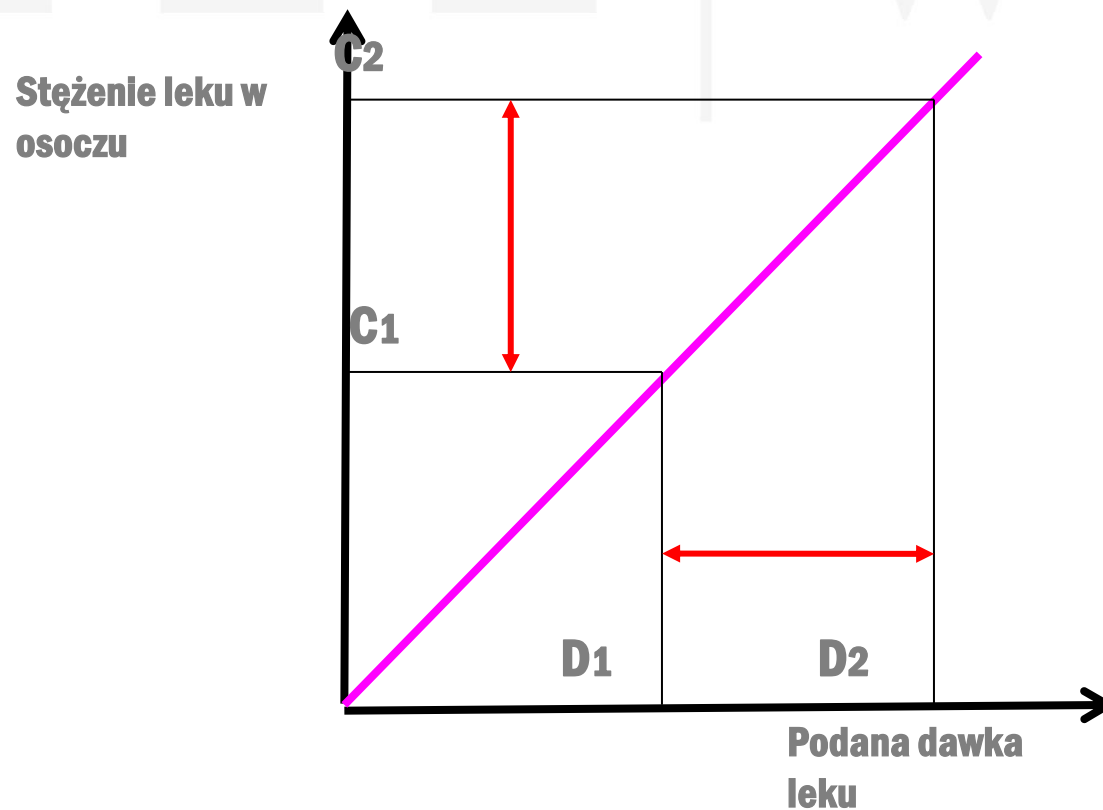
Farmakokinetyka

Liniowa - szybkość procesów farmakokinetycznych jest proporcjonalna do stężenia leku

Nieliniowa - szybkość procesów farmakokinetycznych zmienia się wraz ze zmianą stężenia leku w sposób nieliniowy

Farmakokinetyka liniowa

zależność stężenia leku w osoczu od podanej dawki

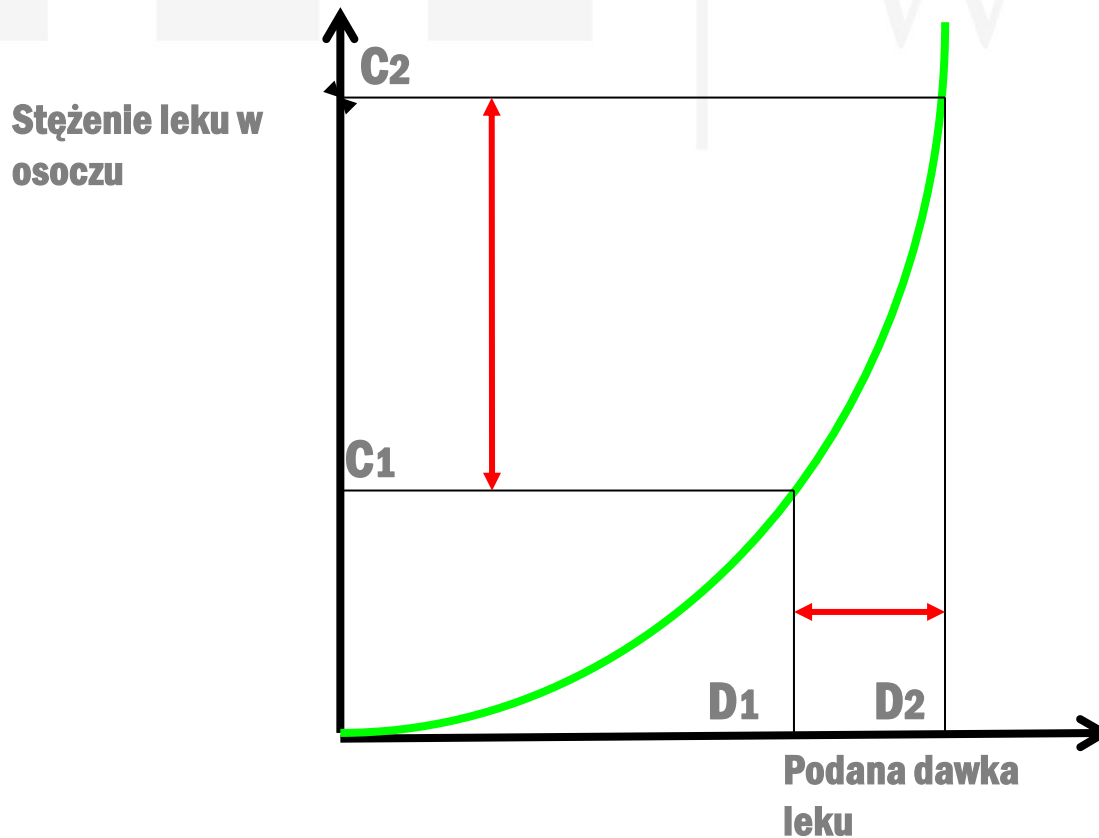


Charakterystyka procesów przebiegających według kinetyki liniowej

- $t_{1/2}$, V_d , Cl jest stały, niezależny od dawki
- AUC jest proporcjonalne do dawki
- stężenie w stanie stacjonarnym jest proporcjonalne do dawki

Farmakokinetyka nieliniowa

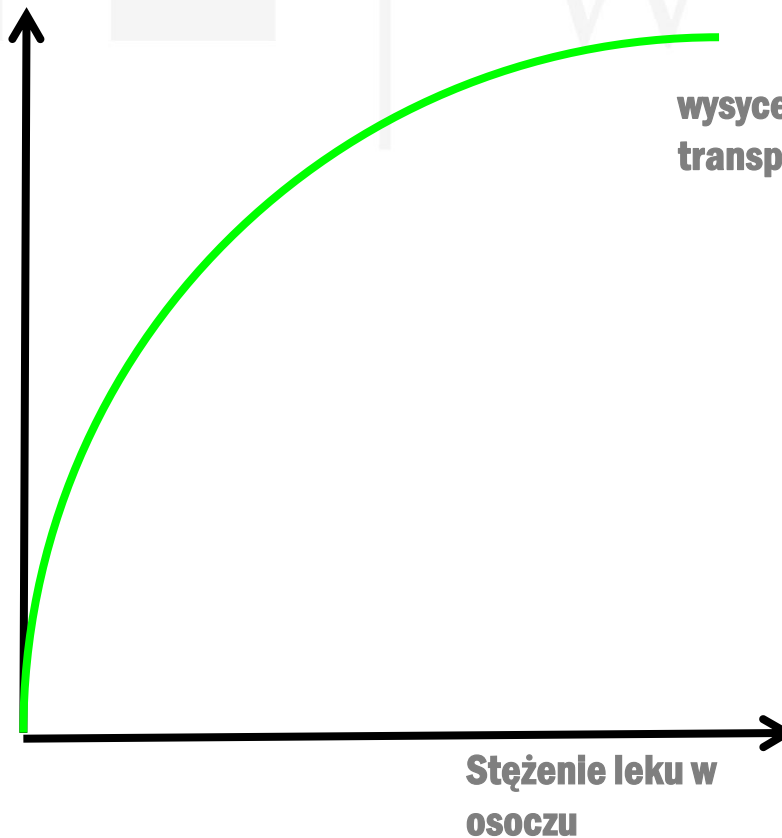
zależność stężenia leku w osoczu od podanej dawki



Farmakokinetyka nieliniowa

zależność szybkości procesów farmakokinetycznych od stężenia leku w osoczu

Szybkość procesów
farmakokinetycznych



wysycenie enzymów i białek
transportujących!!!

Charakterystyka procesów przebiegających według kinetyki nieliniowej

- szybkość procesów eliminacji **nie** jest proporcjonalna do stężenia leku
- $t^{1/2}$ ulega wydłużeniu wraz ze wzrostem dawki
- AUC i stężenie w stanie stacjonarnym **nie** jest proporcjonalne do ilości leku

Zagrożenia wynikające z kinetyki nieliniowej

- ! niewielkie zmiany dawkowania mogą prowadzić do ujawnienia działania toksycznego
- ! eliminacja i osiągnięcie stanu stacjonarnego mogą wydłużać się w sposób nieoczekiwany

Leki podlegające prawom kinetyki nieliniowej

- Dikumarol
- Teofilina
- Salicylany
- Fenytoina
- Prednizolon
- Winkrystyna
- TLPD (po przedawkowaniu)



UNIwersytet
MEDYCYNY
W ŁODZI

Działania niepożądane leków

Działanie niepożądane (ADR - adverse drug reaction)

Każda szkodliwa i niezamierzona reakcja organizmu występująca po zastosowaniu leku w dawkach przeciętnie stosowanych zgodnie ze wskazaniami (które służą zapobieganiu, diagnozie lub leczeniu)

Efekt uboczny/ zdarzenie niepożądane (AE adverse event)

Każda niepożądana reakcja, występująca u pacjenta lub osoby biorącej udział w badaniu klinicznym, niezależnie od tego czy jest uznana za związaną z danym lekiem, czy też nie.

Działanie toksyczne

Powstaje w wyniku przedawkowania leku
(przekroczenie maksymalnej dawki
lecniczej)

Klasyfikacja kliniczna działań niepożądanych Rawlins'a

- Reakcje typu A
- Reakcje typu B
- Reakcje typu C
- Reakcje typu D
- Reakcje typu E

Działanie niepożądane leków typu A (drug actions)

- Przewidywalne - zależne od właściwości farmakologicznych leku
- Interakcje międzylekowe
- odwracalne i ustępują już po obniżeniu dawki
- stanowią 70-80% wszystkich działań niepożądanych
- Przykłady: kaszel po zastosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Działanie niepożądane leków typu B (patient reactions)

- Nieprzewidywalne - reakcje niezależne od dawki i mechanizmu działania leku
- często o podłożu immunologicznym, o lekkim lub ciężkim przebiegu, nawet zagrażające życiu
- Stanowią 20-25% działań niepożądanych
- reakcje alergiczne, które mogą być:
 - ostre i przenoszone przez immunoglobuliny typu IgE lub IgG (wstrząs anafilaktyczny, reakcje skórne)
 - wynikiem procesów autoimmunologicznych (układowy toczeń rumieniowaty)
 - reakcją typu Arthusa, przenoszoną przez immunoglobuliny IgG i IgM (do tej grupy należy choroba posurowicza)
 - wynikiem dziedzicznych skłonności czy cech np. deficyt dehydrogenazy glukozy-6 fosforanowej, nietypowy metabolizm, kumulacja toksycznych metabolitów

Różnice pomiędzy niepożądanymi działaniami leków typu A i B

Typ A	Typ B
możliwe do przewidzenia	nieprzewidywalne
zwykle zależne od dawki	rzadko zależne od dawki
występują często	występują rzadko
rzadko są powodem zgonu	związane z wyższą w stosunku do typu A częstością zgonów
zmniejszone nasilenie lub ustąpienie po zmniejszeniu dawki	zwykle wymagają przerwania podawania leku

Działanie niepożądane leków typu C (not true drug actions)

Reakcje występujące często przy podawaniu określonego leku, ale nie można jednoznacznie powiązać ich z tym lekiem

Przykłady: zakrzepica u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne.

Działanie niepożądane leków typu D (retarded actions)

Reakcje pojawiające się z opóźnieniem

Przykłady: działanie teratogenne talidomidu,
uszkodzenie serca po antracyklinach (nawet po 15
latach od zakończenia leczenia)

Działanie niepożądane leków typu E

Reakcje występujące po nagłym odstawieniu leku, powodujące zaostrzenie objawów choroby ponad poziom na którym te objawy byłyby, gdyby leku w ogóle nie zastosowano

Przykłady: zwiększenie poziomu gastryny prowadzące do wyrzutu HCl w żołądku po odstawieniu antagonistów receptorów H₂ w żołądku

Rodzaje działań toksycznych

- Działanie hepatotoksyczne
- Działanie nefrotoksyczne
- Działanie kardiotoksyczne
- Działanie ototoksyczne
- Działanie teratogenne
- Działanie karcynogenne

Zgłaszanie działań niepożądanych

- Zgłoszenia spontaniczne od przedstawicieli zawodów medycznych
- Okresowe raporty firm farmaceutycznych dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego

Zgłaszanie działań niepożądanych

- Jest obowiązkiem każdego pracownika opieki zdrowotnej, jak również farmaceuty
- Zobowiązują do tego następujące akty prawne:
 - Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 o zawodzie lekarza,
 - Ustawa z dnia 6 września 2001 Prawo Farmaceutyczne,
 - Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2003 w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych,
 - Dyrektywa Unii Europejskiej 2001/83/EC
- Działanie niepożądane powinno być zgłoszone podmiotowi odpowiedzialnemu za wprowadzenie na rynek leku lub substancji, a w przypadku niemożności jego ustalenia do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- Zgłoszenia krajowe są następnie przekazywane do międzynarodowej bazy danych, która mieści się w Uppsali w Szwecji

Okresowe raporty firm dotyczące bezpieczeństwa (PSUR – Periodic Safety Update Report)

- Przez pierwsze 2 lata – co 6 miesięcy
- Przez następne 3 lata – co 12 miesięcy
- Następnie ewentualnie co 5 lat przy odnowieniu rejestracji