

Program seminariów:

- 1. Wprowadzenie do farmakokinetyki.**
- 2. Czynniki zmieniające farmakokinetykę leków.**
- 3. Patofarmakokinetyka.**
- 4. Interakcje farmakokinetyczne leków.**
- 5. Farmakokinetyka w optymalizacji farmakoterapii.
Analiza artykułów. Cz. I.**
- 6. Farmakokinetyka w optymalizacji farmakoterapii.
Analiza artykułów. Cz. II. **Kolokwium.****

Tematy ćwiczeń:

- 1. Podstawowe pojęcia farmakokinetyczne.
Obliczanie parametrów farmakokinetycznych.**
- 2. Dostępność biologiczna i biorównoważność leków.
Modele PK/PD.**
- 3. Farmakokinetyka podania donaczyniowego cz. I. Symulacje komputerowe.**
- 4. Farmakokinetyka podania donaczyniowego cz. II. Symulacje komputerowe.**
- 5. Farmakokinetyka podania pozanaczyniowego. Symulacje komputerowe.**
- 6. Wykorzystanie danych farmakokinetycznych do ustalania schematu dawkowania leków cz. I.**
- 7. Wykorzystanie danych farmakokinetycznych do ustalania schematu dawkowania leków cz. II. Podsumowanie materiału. Kolokwium.**

Obowiązujące podręczniki:

- 1. FARMAKOKINETYKA. PODSTAWY I ZNACZENIE PRAKTYCZNE, Derendorf, Gramatte, Schafer, Staab, Redakcja wydania polskiego Elżbieta Wyska, MedPharm POLSKA, 2013**
- 2. FARMAKOKINETYKA. TEORIA I PRAKTYKA, T. W. Herman, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2002**
- 3. FARMAKOLOGIA KLINICZNA. ZNACZENIE W PRAKTYCE MEDYCZNEJ. K. Orzechowska – Józwenko, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2006**

WPROWADZENIE DO FARMAKOKINETYKI

- PODSTAWOWE POJĘCIA FARMAKOKINETYCZNE

FARMAKOKINETYKA

Jest nauką zajmującą się matematycznym opisem losów substancji leczniczej w ustroju, a więc opisem przebiegu zmian jej stężenia i szybkości procesów

- A** wchłaniania (absorpcji)
- D** rozmieszczania (dystrybucji)
- M** biotransformacji (metabolizmu)
- E** wydalania (eliminacji)

HISTORIA FARMAKOKINETYKI

Druga połowa XIX wieku Snow opisał wykładniczy zanik chloroformu we krwi i wprowadził pojęcie okresu półklirensu dla chloroformu.

1913 Michaelis, Menten kinetyka procesów enzymatycznych.

1920-1932 Widmark wykazał, że zmiany stężenia we krwi acetonu i alkoholu etylowego można przedstawić matematycznie za pomocą prostych równań i wykresów.

1937 Torsten, Teorell pierwsza publikacja z zakresu farmakokinetyki pt. *„Kinetics of distribution of substances administered to the body”*.

Okres powojenny gwałtowny rozwój farmakokinetyki, głównie w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej, uwarunkowany szerokim zastosowaniem cyfrowych i analogowych maszyn matematycznych.

1953 Dost wprowadził termin farmakokinetyka.

CEL BADAŃ FARMAKOKINETYCZNYCH

Wyjaśnienie takich zagadnień jak:

- ❖ ilość i szybkość wchłaniania podanej dawki leku
- ❖ czas przebywania leku w ustroju
- ❖ szybkość metabolizmu i wydalania leku
- ❖ interakcje z innymi lekami
- ❖ częstość i wielkość dawek stosowanych przy wielokrotnym podaniu leku

ZASTOSOWANIE FARMAKOKINETYKI

- ❖ **Badania farmakokinetyczne pozwalają na modyfikację struktury substancji chemicznej w celu osiągnięcia wymaganych parametrów farmakologicznych.**
- ❖ **Optymalizacja cząsteczki leku i jego postaci w fazie projektowania nowych leków.**
- ❖ **Znajomość parametrów farmakokinetycznych jest niezbędna do rejestracji nowych oryginalnych i generycznych leków.**
- ❖ **Badania biorównoważności.**
- ❖ **Terapia monitorowana – wykorzystanie wyznaczonych parametrów farmakokinetycznych pozwala na optymalizację leczenia oraz może zapobiec wystąpieniu działań toksycznych leku.**

FARMAKOKINETYKA STOSOWANA

Farmakokinetyka stosowana w praktyce farmaceuty aptecznego to wiedza specjalistyczna, która ma wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii.

Analiza farmakokinetyczna to główne narzędzie pracy farmaceuty klinicznego w celu indywidualizacji farmakoterapii.



Analiza farmakokinetyczna znajduje w praktyce odzwierciedlenie w farmakoterapii określonej populacji pacjentów i dla niektórych substancji

Farmakokinetyka kliniczna

zastosowanie farmakokinetyki w celu bezpiecznego i skutecznego leczenia indywidualnego chorych oraz optymalizacji farmakoterapii.

- ❖ *niewydolność nerek i wątroby***
- ❖ *u osób starszych***
- ❖ *w trakcie równoczesnego podawania kilku leków***

FARMAKOKINETYKA POPULACYJNA

Zajmuje się określaniem parametrów farmakokinetycznych, przewidywaniem stężeń oraz ustalaniem schematu dawkowania u indywidualnego chorego na podstawie jednego stężenia leku we krwi i na podstawie populacyjnych wartości parametrów farmakokinetycznych, ich odchyłeń standardowych oraz danych fizjologicznych, takich jak: wiek, płeć, wzrost, masa ciała, klirens kreatyniny itp.

Metoda wymaga korzystania z programów komputerowych.

FARMAKOKINETYKA POPULACYJNA

W praktyce populacyjna analiza farmakokinetyczna pozwala zrozumieć farmakokinetykę leku w danej **populacji** (np. u pacjentów w wieku podeszłym, u niemowląt i małych dzieci), bądź w poszczególnych **subpopulacjach** (np. u pacjentów z niewydolnością nerek).



Ustalenie dawki i schematu dawkowania w danej populacji

(Analizy takie przeprowadzane są podczas prac rozwojowych nad nowymi lekami – szczególnie faza I i II badań klinicznych)

FARMAKOKINETYKA POPULACYJNA

- Zbiera dane farmakokinetyczne pochodzące od pacjentów, którzy są grupą docelową dla leku
- Identyfikuje i mierzy zmienności w czasie badań nad nowym lekiem
- Identyfikuje czynniki demograficzne (pochodzenie etniczne), fizjologiczne (wiek, ciąża), patofizjologiczne (niewydolność narządów), środowiskowe (palenie), interakcje
- Szacuje ilościowo wielkość zmienności (międzyosobniczej i osobniczej) w populacji docelowej (duża zmienność → zmniejsza skuteczność i bezpieczeństwo leku)

CHRONOFARMAKOKINETYKA

**OPISUJE ZALEŻNOŚĆ LOSÓW LEKU W USTROJU
OD RYTMÓW BIOLOGICZNYCH, JEST DZIEDZINĄ
CHRONOFARMAKOLOGII**

***Rytm biologiczny – okresowe natężenie procesów biologicznych i funkcji życiowych organizmu uzależnione od czynników związanych z porą roku, obrotem Ziemi dookoła własnej osi, czy czynników wewnątrzustrojowych**

Rytmy można klasyfikować ze względu na czas trwania lub przyczynę.

Czas trwania	Przyczyna
Rytmy ultradiurnalne – poniżej 24h (np. rytm skurczów serca, oddechowy)	Endogenne (niezależne od zmian środowiska – np. rytm fazy REM)
Rytmy okołodobowe – $\pm 24h$ (np. rytmy wydzielania hormonów, ciśnienie krwi)	Egzogenne (warunkowane przez rytmicznie występujące zmiany środowiska tkj. zmiany atmosferyczne, zmiany społeczne)
Rytmy infradobowe – powyżej 24h •okołotygodniowe (np. organizacja życia towarzyskiego) •okołomiesięczne (np. cykl hormonalny u kobiet, regeneracja naskórka) •okołoroczne (np. depresja sezonowa)	

DOBOWE WYDZIELANIE HORMONÓW:

➤ Rano (24-6): prolaktyna, melatonina, ACTH, FSH, LH, kortyzol, aldosteron

➤ Przed południem (6-12): testosteron, angiotensyna, katecholaminy, insulina

➤ Po południu (12-18): białka osocza

➤ Wieczorem (18-24): HCl, kwas mlekowy, fosfataza zasadowa, trójglicerydy, cholesterol

WPŁYW RYTMÓW BIOLOGICZNYCH NA FARMAKOKINETYKĘ LEKÓW:

➤ **WCHŁANIANIE** – zależne od rytmu biologicznego procesów fizjologicznych np. wydzielania śliny i soków żołądkowych, pasażu jelitowego, aktywności enzymów trawiennych, perfuzji wątrobowej

➤ **DYSTRYBUCJA** – zależna od rytmu biologicznego przepływu tkankowego (przewaga układu współczulnego w dzień i przywspółczulnego w nocy) i zmiennego stężenia białek osocza (max. stężenie białek osocza około północy – istotne dla leków wiążących się z białkami powyżej 80%)

➤ **METABOLIZM** – zależny od zmiennej aktywności enzymów wątrobowych (największa aktywność w godzinach popołudniowych – istotne dla leków o silnym efekcie I przejścia) i nasilonego przepływu przez wątrobę

➤ **WYDALANIE** – zależne od zmienności dobowej filtracji kłębuszkowej i resorpcji zrotnej, a także okołodobowych zmian pH

Uwzględnienie rytmów dobowych i ich wpływu na farmakokinetykę leków prowadzi do skuteczniejszej farmakoterapii.

Optymalizacja farmakoterapii w oparciu o chronofarmakokinetykę prowadzi do:

- Dostosowania schematu dawkowania do rytmu biologicznego**
- Opracowania postaci farmaceutycznej, która zapewni odpowiednie uwalnianie leku (opóźnione lub przyspieszone) lub stałe, niezależne od pory dnia i rytmów dobowych**

FARMAKOKINETYKA ENANCJOSELEKTYWNA

*** Enancjomery – związki, które są wzajemnymi odbiciami lustrzanymi, nie dającymi się na siebie nałożyć**

Różnice w działaniu enancjomerów:

- oba enancjomery są czynne farmakologicznie, przy czym aktywność poszczególnych enancjomerów może różnić się ilościowo (np. ibuprofen – stosowany jako mieszanina R(-) i S(+))
- tylko jeden z enancjomerów jest czynny farmakologicznie (np. R(-)-propranolol)
- enancjomery wykazują odmienną, ale pożądaną aktywność farmakologiczną (np. R(-)- i S(+)-sotalol)
- jeden z enancjomerów wykazuje działanie terapeutyczne, drugi posiada aktywność niepożądaną (np. R(-)-karnityna, R(-)-talidomid)

FARMAKOKINETYKA ENANCJOSELEKTYWNA

Enancjomery mogą się różnić farmakokinetyką!

- wchłanianie za pomocą transportu aktywnego enancjomerów może być stereoselektywne
- dostępność biologiczna enancjomerów może się różnić
- dystrybucja enancjomerów może wykazywać stereoselektywność
- może dochodzić do selektywnego wiązania z białkami
- może dochodzić do selektywnego wydalania
- ryzyko błędnych obliczeń dostępności biologicznej i ułamka wchłoniętej dawki w przypadku enancjomerów tego samego związku

FARMAKOKINETYKA ENANCJOSELEKTYWNA TRAMADOLU

- **TRAMADOL** podawany jest w formie racematu
- enancjomery (+) i (-) i ich metabolity działają odmiennie, ale synergistycznie doprowadzają do zmniejszenia bólu
- (+)-tramadol jest inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny
- (-)-tramadol hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny
- (+)-enancjomer metabolitu O-desmetylotramadolu (CYP2D6), wykazuje największe powinowactwo do receptorów opioidowych, ale uznaje się także, że jest odpowiedzialny za większość działań niepożądanych

FARMAKOKINETYKA ENANCJOSELEKTYWNA TRAMADOLU

- przeprowadzono badanie na zdrowych ochotnikach, u których oznaczono stężenie leku i enancjomerów we krwi (LC-MS/MS) po podaniu tramadolu w dawce 50 mg lub 100 mg
- wykonano badania farmakogenetyczne - oznaczono genotyp (RT-PCR) względem CYP2D6 (szybcy/wolni metabolizerzy)
- zaobserwowano korelację między stężeniami wszystkich enancjomerów, a czasem jaki upłynął od momentu podania leku
- zaobserwowano największy wzrost stężenia metabolitów u szybkich metabolizerów
- stężenia enancjomerów we krwi mogą być wykorzystywane do ustalenia kiedy została przyjęta dawka leku
- genotyp pacjenta decyduje o szybkości pojawienia się efektów terapeutycznych i działań niepożądanych

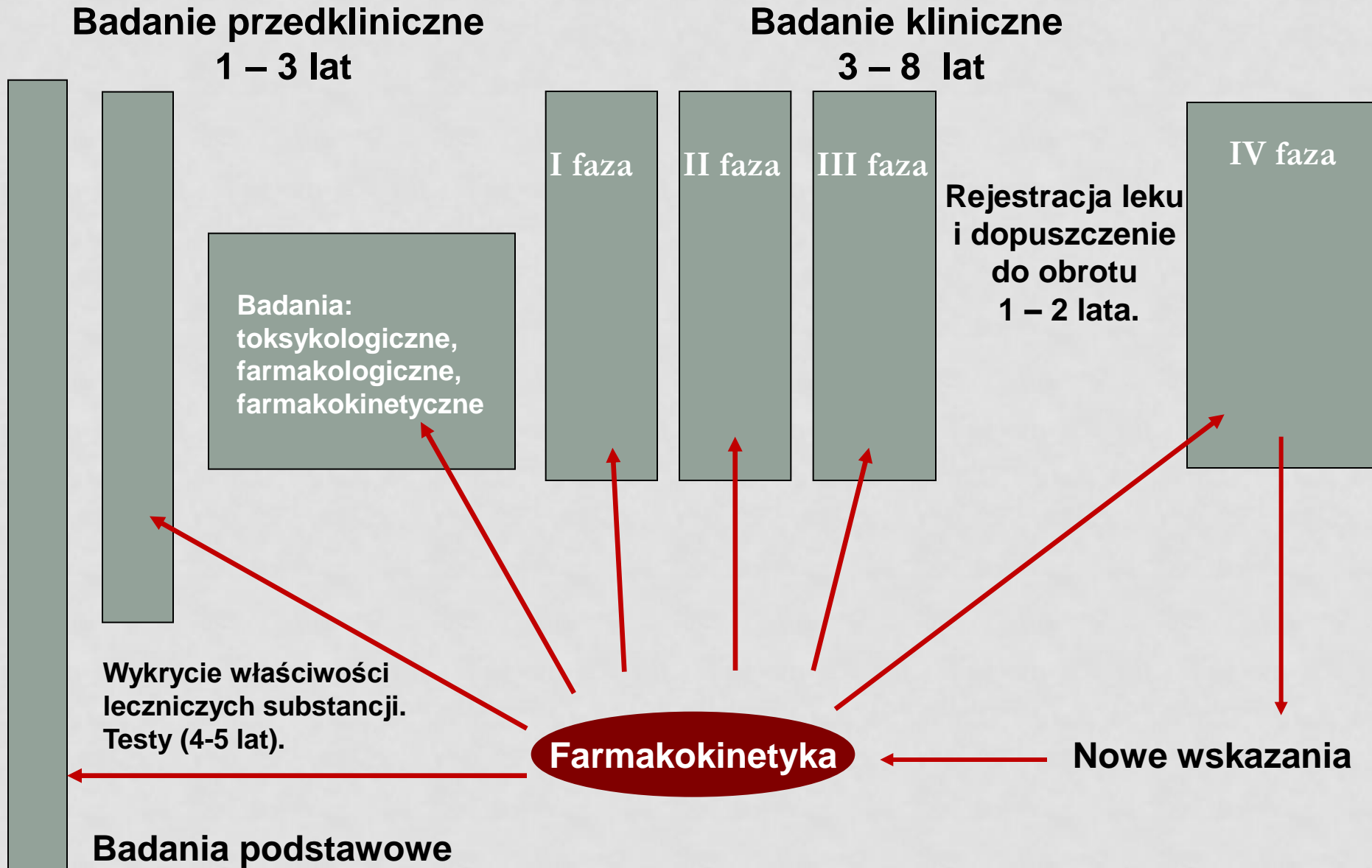
**Farmakokinetyka populacyjna,
chronofarmakokinetyka,
farmakokinetyka enancjoselektywna
i farmakogenetyka
wyznaczają nowe trendy w przemyśle
farmaceutycznym → przyczyniają się do
optymalizacji farmakoterapii!!**

BADANIA FARMAKOKINETYCZNE

Analiza farmakokinetyczna

opiera się na oznaczonych doświadczalnie
stężeniach leku we krwi
lub jego ilości wydalonej z moczem.

Miejsce badań farmakokinetycznych w badaniach przedklinicznych i klinicznych leków



Koncepcja modelu farmakokinetycznego

- ❖ Modele oparte na teorii kompartmentowej
- ❖ Modele oparte na teorii momentów statystycznych
- ❖ Modele fizjologiczne
- ❖ Modele mieszane

„Wszystkie modele są złe, ale niektóre z nich są użyteczne.”

Motulsky H., Christopoulos A. 2003

MODEL KOMPARTMENTOWY

Układ kompartmentów oddzielonych od siebie błonami, przez które lek lub jego metabolity mogą przechodzić z mierzalną szybkością.

Kompartament

Obszar kinetycznie jednorodny tzn. taki, w którym lek po rozmieszczeniu ma jednakowe stężenie w danym momencie czasowym.

Kompartament jest pojęciem funkcjonalnym, przeważnie nie związanym z określonym obszarem anatomicznym, określa właściwości ustroju w stosunku do danego środka leczniczego.

Kompartament efektorowy

Miejsce do którego dociera lek i wywołuje efekt terapeutyczny.

Kompartmentem tym najczęściej są tkanki objęte procesem patologicznym.

Kompartmentem efektorowym dla leków o działaniu miejscowym może być:

powierzchnia skóry i komórki skóry lub dla leków podawanych w schorzeniach przewodu pokarmowego **nabłonek jelita.**

Kwalifikowanie do modelu kompartmentowego

Ustrój w stosunku do substancji zachowuje się jak **układ jednokompartmentowy** gdy:

- 1.** substancja lecznicza zostaje bardzo szybko i równomiernie rozmieszczona w płynach ustrojowych i tkankach
- 2.** lub membrany oddzielające poszczególne narządy są całkowicie nieprzepuszczalne dla środka leczniczego

np.: dożylnie wprowadzony dekstran nie przenikający poza układ krążenia - krew odgraniczona od reszty ustroju ścianą naczyń jest w tym przypadku układem jednokompartmentowym.

Model jednokompartментowy

Model w którym obowiązują następujące założenia:

- ❖ **lek zaabsorbowany został do jednej przestrzeni**
- ❖ **lek ten tylko z tej przestrzeni jest eliminowany**
- ❖ **nie ulega żadnym mechanizmom dystrybucji i redystrybucji**

Kwalifikowanie do modelu kompartmentowego

Model dwu- lub więcej kompartmentowy

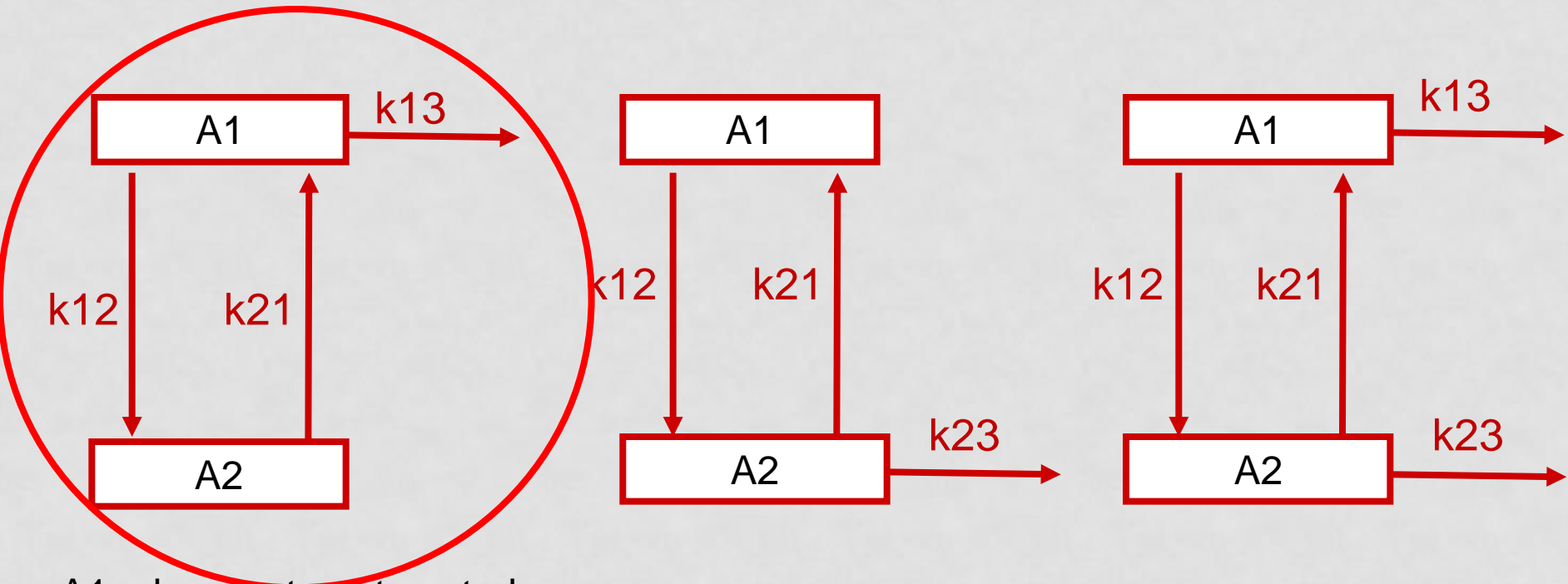
jeżeli substancja lecznicza rozdziela się nierównomiernie i przechodzi z jednego miejsca w inne z mierzalną szybkością.

Model dwukompartmentowy wyróżnia się:

- ❖ **kompartментом centralnym**, w skład którego wchodzi krew i dobrze unaczynione tkanki i narządy (wątroba, nerki)
- ❖ **kompartментом tkankowym**, w skład którego wchodzi tkanki i narządy słabiej unaczynione.

Model dwukompartментowy

możliwe są 3 rodzaje modeli dwukompartментowych



A1 – kompartмент centralny

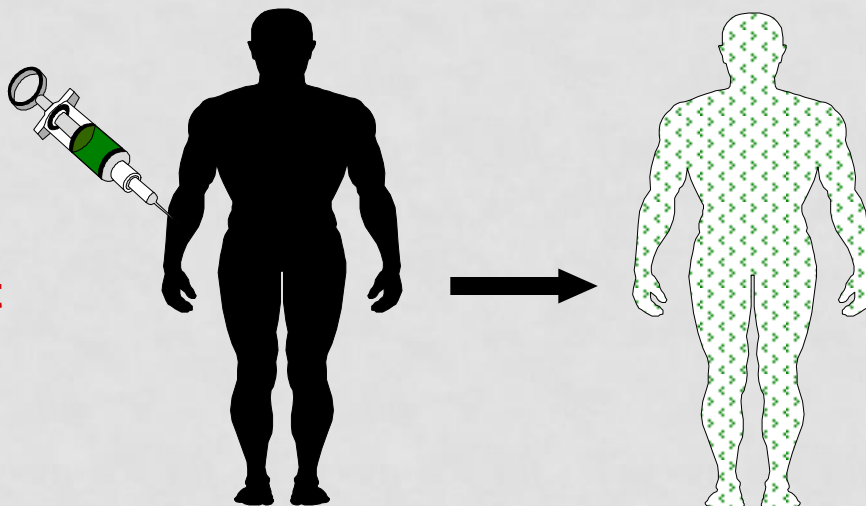
A2 – kompartмент tkankowy

k_{12} , k_{21} – stałe szybkości dystrybucji

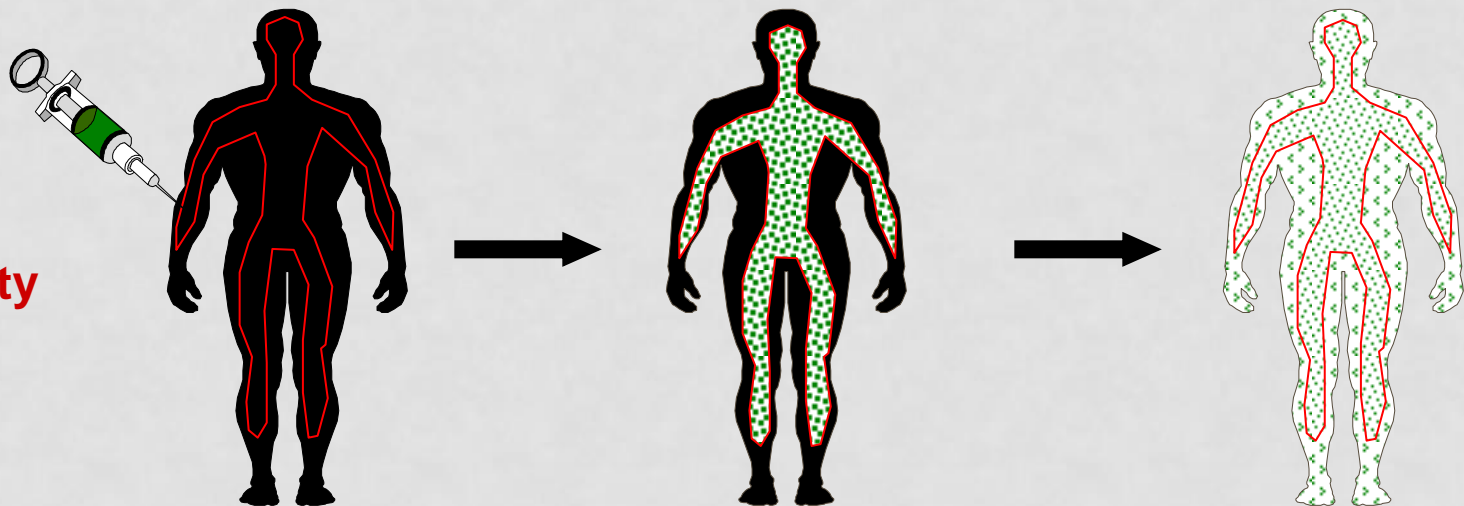
k_{13} , k_{23} – stałe szybkości eliminacji

Podsumowanie teorii kompartmentowej

Jeden
kompartment



Dwa
kompartmenty



Przed dystrybucją

Po dystrybucji

LOSY LEKU W USTROJU

LIBERATION (uwalnianie)

uwalnianie substancji leczniczej z jego postaci

ABSORPTION (wchłanianie)

przemieszczanie się substancji leczniczej z miejsca podania do krwioobiegu i/lub chłonki

DISTRIBUTION (rozmieszczenie)

odwracalne przejście substancji leczniczej z krwi krążącej do tkanek

METABOLISM (metabolizm)

biochemiczne przekształcenie substancji leczniczej do substancji aktywnych lub nieaktywnych

EXCRETION (wydalanie)

wydalanie substancji leczniczej z organizmu przez nerki, wątrobę, płuca

LOSY LEKÓW W USTROJU

Wchłanianie - przechodzenie uwolnionej substancji przez błony biologiczne.

Mechanizmy transportu:

- ❖ dyfuzja bierna
- ❖ transport ułatwiony
- ❖ transport aktywny
- ❖ transport konwekcyjny
- ❖ transport przez utworzenie pary jonowej
- ❖ pinocytoza

STAŁA SZYBKOŚĆ WCHŁANIANIA - k_a

Opisuje dynamikę zmiany stężenia leku w czasie jego wchłaniania (np. z przewodu pokarmowego)

Wchłanianie sub. lecz. zależne jest od wielu różnych czynników:

- ❖ właściwości fizykochemiczne substancji farmakologicznie czynnej – lipofilność**
- ❖ pH środowiska w jakim znalazł się lek**
- ❖ przepływ krwi przez tkankę z jakiej lek jest wchłaniany**

DOSTĘPNOŚĆ BIOLOGICZNA

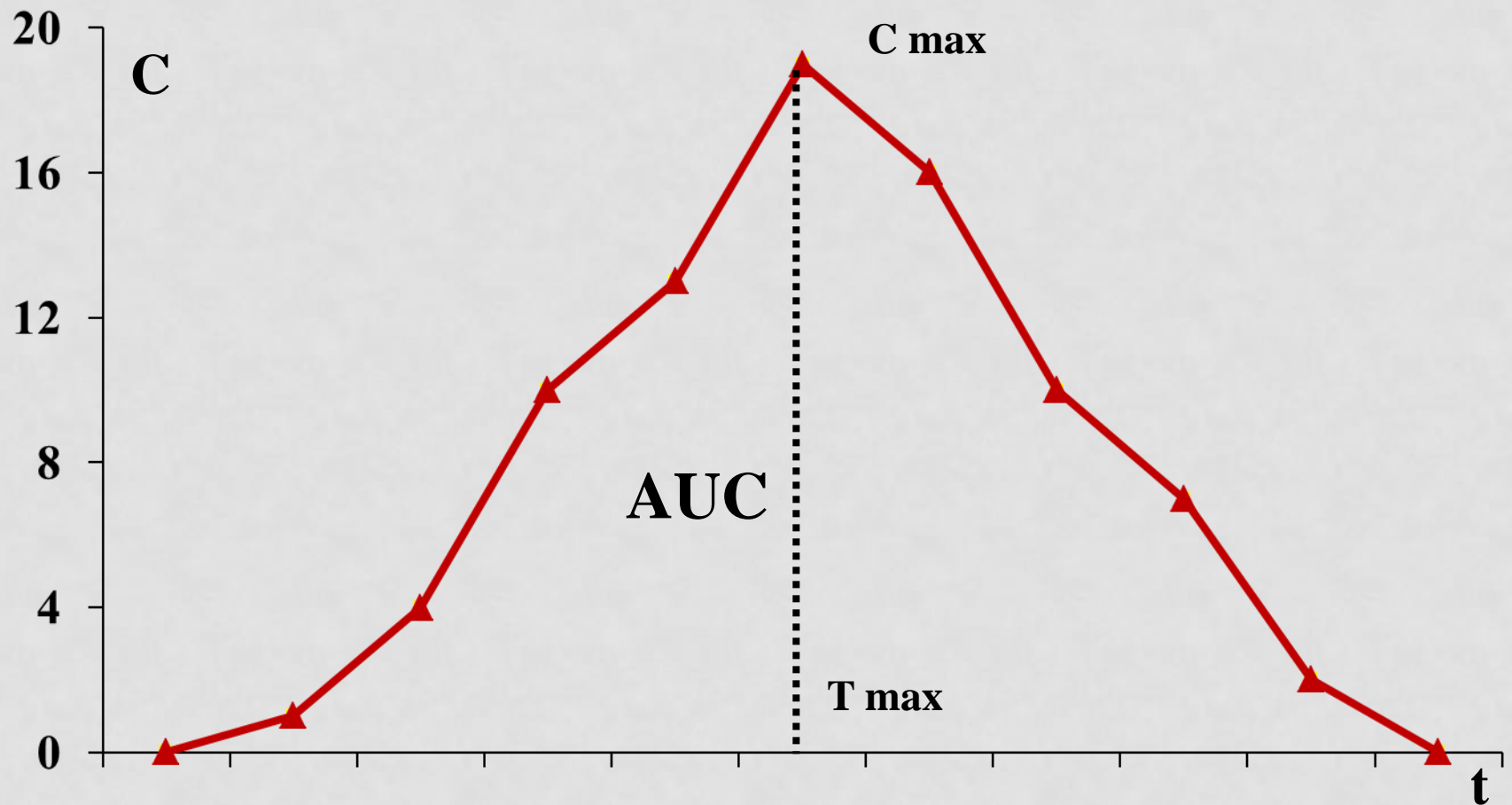
**Określa część dawki leku, która przedostała się
z miejsca podania
do krwioobiegu oraz szybkość tego procesu.**

DOSTĘPNOŚĆ BIOLOGICZNA

Jest charakteryzowana przez 3 parametry:

- ❖ **AUC** – pole powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia leku do czasu
- ❖ **C_{\max}** – maksymalne stężenie leku
- ❖ **T_{\max}** – czas po jakim osiągnane jest maksymalne stężenie leku C_{\max}

***EBA – (z ang. *Extent of BioAvailability*) stopień dostępności biologicznej**



AUC – określa ilość leku jaka dostaje się do krążenia

**C_{max} i T_{max} – służą do określenia szybkości z jaką
substancja lecznicza dostaje się do krążenia**

LOSY LEKÓW W USTROJU

Dystrybucja – rozmieszczenie leku w ustroju /
odwracalny proces przechodzenia
substancji leczniczej z krwi do tkanek

Czynniki wpływające na proces dystrybucji:

- ❖ ukrwienie tkanek
- ❖ szybkości przepływu krwi przez tkanki
- ❖ stopień wiązania substancji leczniczej z białkami osocza, tkankami
- ❖ zdolność przechodzenia przez błony biologiczne

STAŁA SZYBKOŚCI DYSTRYBUCJI

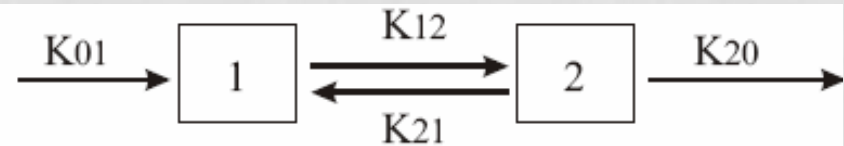
– k_{12} , k_{21}

**Charakteryzuje przebieg procesów dystrybucji,
opisując ich dynamikę**

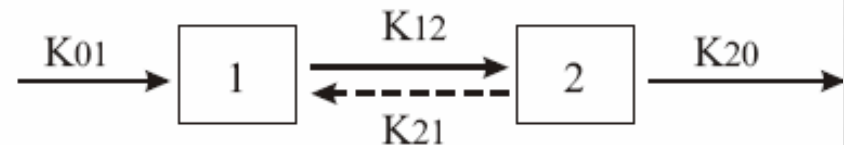
**Szybkiej dystrybucji
z kompartmentu centralnego do tkanek ulegają leki
lipofilne a jednocześnie niezwiązane
z białkami krwi.**

Podział procesów dystrybucji

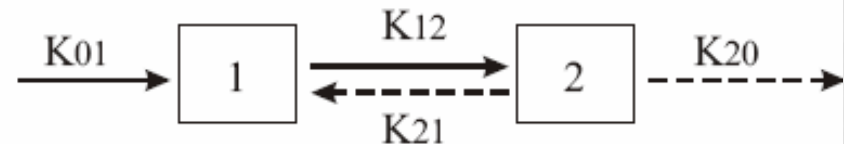
Dystrybucja: $K_{21} \leq K_{12}$



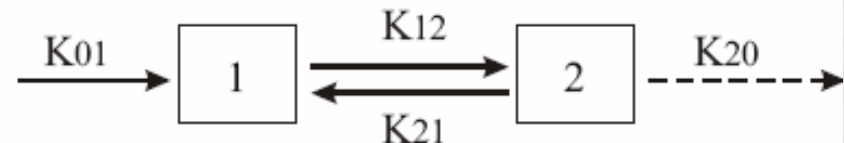
Dystrybucja selektywna: $K_{21} < K_{12}$



Odkładanie: $K_{21} \ll K_{12}$ $K_{20} \ll K_{12}$



Kumulacja: $K_{20} \ll K_{12}$ $K_{21} \leq K_{12}$



1 – organizm, 2 – tkanka

K_{01} - stała szybkości absorpcji

K_{20} - stała szybkości eliminacji

K_{12} - stała szybkości dystrybucji leku do tkanki

K_{21} - stała szybkości redystrybucji leku z tkanki

OBJĘTOŚĆ DYSTRYBUCJI – V_d

Jest to hipotetyczna objętość płynów ustrojowych w której po równomiernym rozmieszczeniu lek mógłby uzyskać takie samo stężenie jakie znajduje się w osoczu.

$$\Delta' = \frac{V_d}{BW}$$

Δ' – względna V_d
BW – ciężar ciała

$$A = V_d \times C$$

A – ilość substancji leczniczej w organizmie

C – stężenie substancji leczniczej w osoczu

ZALEŻNOŚĆ ROZMIESZCZENIA LEKU W ORGANIZMIE OD OBJĘTOŚCI DYSTRYBUCJI

Vd = 5 l (4,3% masy ciała)	lek ulega dystrybucji tylko w układzie krążenia
Vd = 10-20 l (15-27% masy ciała)	lek ulega dystrybucji w płynie zewnątrzkomórkowym
Vd = 25-30 l (35-42% masy ciała)	lek ulega dystrybucji w płynie wewnątrzkomórkowym
Vd = 40 l (60% masy ciała)	lek ulega dystrybucji we wszystkich płynach ustrojowych
Vd > 100% masy ciała	lek wiąże się w bardzo znacznym stopniu z materiałem biologicznym

WIAZANIE SUBSTANCJI LECZNICZEJ Z BIAŁKAMI

- 1. O efekcie farmakologicznym decyduje ilość wolnej substancji leczniczej w pobliżu receptora. Aktywność terapeutyczną wykazuje tylko wolny lek.**
- 2. Stężenie wolnej substancji leczniczej w biofazie decyduje o wystąpieniu, sile i czasie działania terapeutycznego.**

Część związana z białkami staje się biologicznie nieczynna:

- ❖ nie przechodzi przez błony biologiczne,**
- ❖ nie może opuścić łóżyska naczyniowego,**
- ❖ nie ulega dystrybucji, biotransformacji ani eliminacji**

WIAZANIE SUBSTANCJI LECZNICZEJ Z BIAŁKAMI

Stopień wiązania substancji leczniczej z białkiem może przyjmować wartości w granicach **0 – 1**.

JEŚLI:

- ❖ stopień wiązania z białkiem jest **wiekszy od 0,9**
- **silnie wiążą się z białkami,**
- ❖ stopień wiązania jest **równy lub mniejszy od 0,2**
- **niewiążące się z białkiem, bądź wiążące się w nieznacznym stopniu**

***EPB – (z ang. *Extent of Protein Binding*) stopień wiązania z białkami**

LOSY LEKÓW W USTROJU

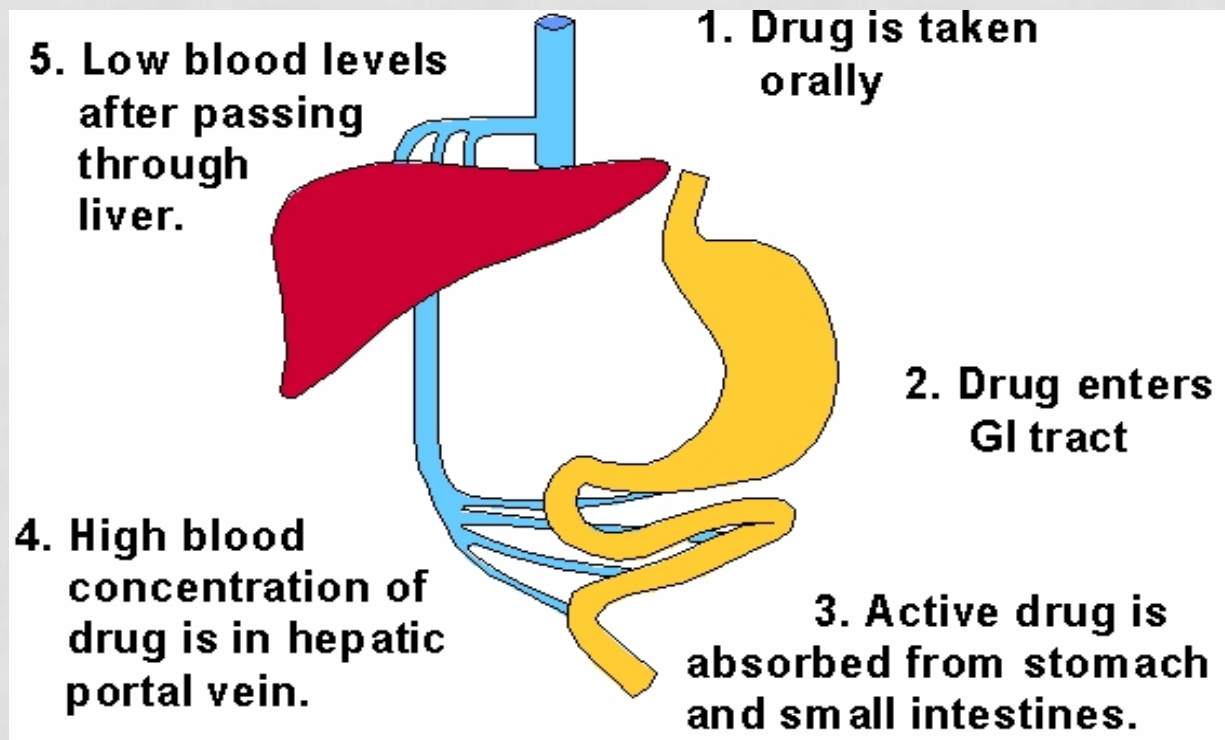
Metabolizm = biotransformacja
nieodwracalny proces przemiany cząsteczki substancji
lecniczej lub jej metabolitów w pierwotne lub wtórne
metabolity pod wpływem reakcji biochemicznych
kontrolowanych na drodze enzymatycznej.

Miejsce: wątroba oraz inne tkanki

Etapy: reakcje I i II fazy

EFEKT PIERWSZEGO PRZEJŚCIA

Określa zjawisko zmniejszania się w procesie wchłaniania ilości substancji leczniczej w czasie przenikania przez błony przewodu pokarmowego i przejścia przez wątrobę.



LOSY LEKÓW W USTROJU

Wydalenie - nieodwracalny proces usuwania niezmienionej lub zmienionej (metabolity) substancji leczniczej z organizmu.

Drogi wydalenia:

- ❖ nerki
- ❖ pozanerkowo (z żółcią, przez płuca, jelita, skórę, ze śliną, z mlekiem, kałem)

LOSY LEKÓW W USTROJU

Eliminacja = metabolizm + wydalenie

STAŁA SZYBKOŚĆ ELIMINACJI – K

Określa ułamek dawki leku eliminowanej z organizmu w jednostce czasu.

$$K = K_E + K_M$$

K_E - stała szybkości dla procesów wydalania

K_M - stała szybkości dla procesów metabolizmu

Mechanizm eliminacji leku jest uzależniony od trzech podstawowych „narzędzi” jakimi dysponuje organizm:

- ❖ obecności enzymów metabolizujących cząsteczkę leku
- ❖ przepływu krwi i innych płynów ustrojowych przez tkanki
- ❖ aktywnego wypompowywania leku przez białka typu P-gp

BIOLOGICZNY OKRES PÓŁTRWANIA – $t_{0.5}$

**$t_{0.5}$ – określa ubytek nie zmienionej substancji leczniczej
(a nie jej metabolitów) na drodze wydalania lub
metabolizmu**

**Jest to czas niezbędny do zmniejszenia do połowy
stężenia substancji leczniczej we krwi, osoczu lub
surowicy po osiągnięciu równowagi między osoczem
a tkankami.**

BIOLOGICZNY OKRES PÓŁTRWANIA – $t_{0.5}$

Zależy od:

- ❖ **wielkości dawki**
- ❖ **różnic w wydalaniu z moczem (pH)**
- ❖ **różnic osobniczych**
- ❖ **wieku**
- ❖ **wiązania z białkami**
- ❖ **obecności innych leków**
- ❖ **chorób (nerek i wątroby)**

KLIRENS CAŁKOWITY – CI

**Objętość osocza oczyszczana z substancji leczniczej
w jednostce czasu.**

Jest miarą wydajności eliminacji leku.

Jest to ważny parametr z fizjologicznego punktu widzenia; wyrażany w jednostkach przepływu (np. ml/min.).

Klirens całkowity = suma klirensów zebrana ze wszystkich narządów odpowiedzialnych za wydalanie leku (wątroba nerki, itd.).

Uwaga!

$$t_{0,5} = \frac{0,693V}{CL}$$

Oznacza to, że $t_{0,5}$ ulega wydłużeniu przy niskim klirensie leku bądź przy dużej objętości dystrybucji.

KLIRENS NERKOWY

Objętość osocza przepływającego przez nerki, jaka zostaje oczyszczona z leku w jednostce czasu.

Zależy od:

- ❖ **szybkości procesu przesączania kłębuszkowego leku**
- ❖ **wydalania cewkowego**
- ❖ **wchłaniania zwrotnego leku**

KLIRENS KREATYNINY

Objętość krwi w cm^3 , która zawiera ilość kreatyniny wydalonej w ciągu minuty (**zdrowy człowiek: $80\text{-}120 \text{ cm}^3/\text{min}$**).

Klirens kreatyniny zmniejsza się w przypadku uszkodzenia nerek oraz z wiekiem.

$$Cl_{kr} = \frac{U \times V}{P}$$

Cl_{kr} – klirens kreatyniny [$\text{ml}/\text{min.}$]

U – ilość kreatyniny wydalonej wraz z moczem [mg/ml]

V – diureza [$\text{ml}/\text{min.}$]

P – stężenie kreatyniny w osoczu [mg/ml]

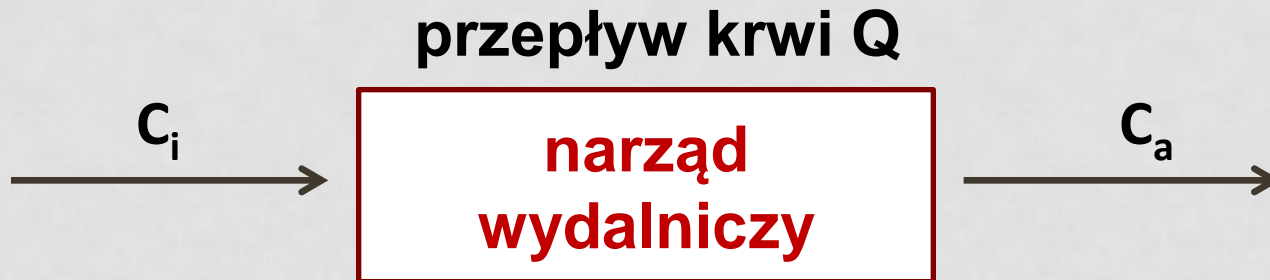
KLIRENS WĄTROBOWY

Objętość krwi przepływającej przez wątrobę, jaka zostaje oczyszczona z leku w jednostce czasu.

Zależy od:

- ❖ szybkości przepływu krwi przez wątrobę**
- ❖ aktywności enzymów mikrosomalnych wątroby**
- ❖ wiązania leku z białkami krwi**

FIZJOLOGICZNY MODEL KLIRENSU



Lek w stężeniu C_i trafia do narządu wydalniczego i opuszcza go w stężeniu C_a .

Wartość Q oznacza szybkość przepływu krwi przez narząd.

Maksymalny klirens przy danej szybkości przepływu krwi przez narząd występuje wtedy, gdy cała przepływająca przez ten narząd krew jest oczyszczana z leku ($CL = Q$).

Częściową eliminację można określić ilościowo za pomocą **współczynnika ekstrakcji ε** , który odpowiada odsetkowi usuniętego leku

$$CL = Q \cdot \varepsilon$$

Obliczanie współczynnika ekstrakcji

Współczynnik ε oblicza się na podstawie wartości stężenia leku we krwi napływającej do narządu wydalającego (C_i) i stężenia we krwi wypływającej z tego narządu (C_a).

$$\varepsilon = \frac{C_i - C_a}{C_i}$$

Współczynnik ε przyjmuje wartości między 0 a 1

$\varepsilon = 0$ oznacza, że dany lek nie jest w ogóle eliminowany z krwi przepływającej przez dany narząd wydalniczy, podczas gdy $\varepsilon = 1$ oznacza całkowitą eliminację leku.

$\varepsilon = 0,5$ oznacza zmniejszenie stężenia leku podczas przepływu krwi przez narząd wydalniczy o 50%.

Zatem: maksymalny klirens wątrobowy równy jest przepływowi krwi przez wątrobę (około 1500 ml/min), a maksymalny klirens nerkowy równy jest przepływowi krwi przez nerki (około 650 ml/min).

PODSTAWOWE PARAMETRY FARMAKOKINETYCZNE

1. Parametry wchłaniania:

- stała szybkości wchłaniania
- dostępność biologiczna

A

2. Parametry rozmieszania:

- stała szybkość dystrybucji
- objętość dystrybucji
- stopień wiązania z białkami

D

M

3. Parametry eliminacji :

- stała szybkość eliminacji
- biologiczny okres półtrwania

E

FARMAKOKINETYKA LINIOWA I NIELINIOWA

W farmakokinetyce liniowej - dystrybucja i eliminacja leków zachodzą według **kinetyki pierwszego rzędu**.
Wielkości parametrów farmakokinetycznych nie zależy od podanej dawki leku.

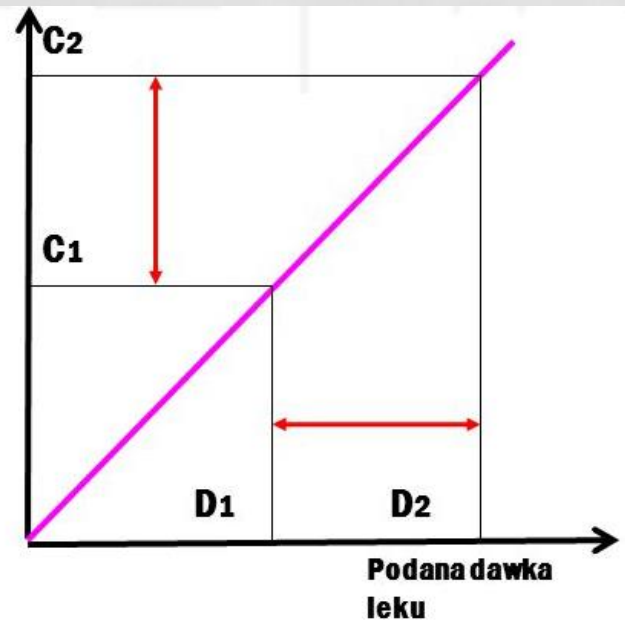
W farmakokinetyce nieliniowej - eliminacja **nie podlega kinetyce pierwszego rzędu** (wysycenie procesów eliminacji i/lub wiązania leku z białkami krwi bądź tkankami).
Zmienność parametrów farmakokinetycznych w zależności od podanej dawki leku.

FARMAKOKINETYKA LINIOWA

Szybkość procesów
farmakokinetycznych

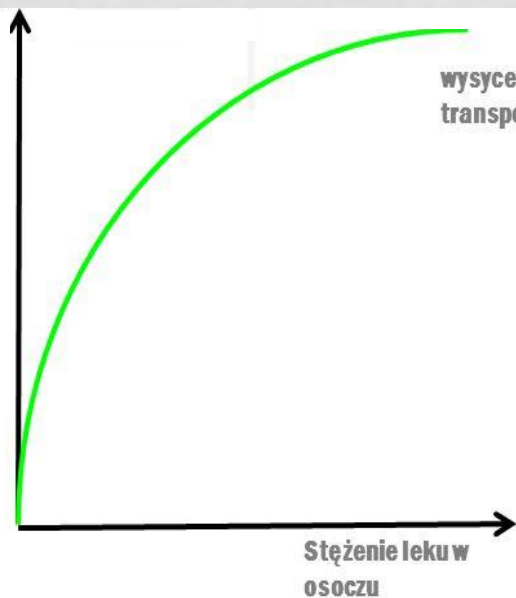


Stężenie leku w
osoczu

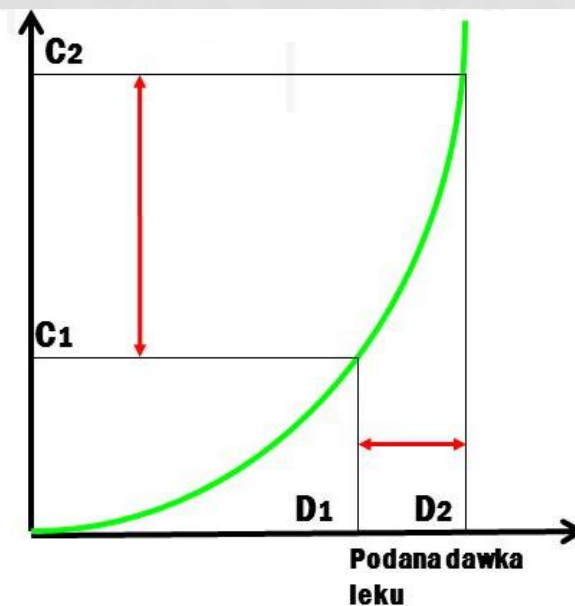


FARMAKOKINETYKA NIELINIOWA

Szybkość procesów
farmakokinetycznych

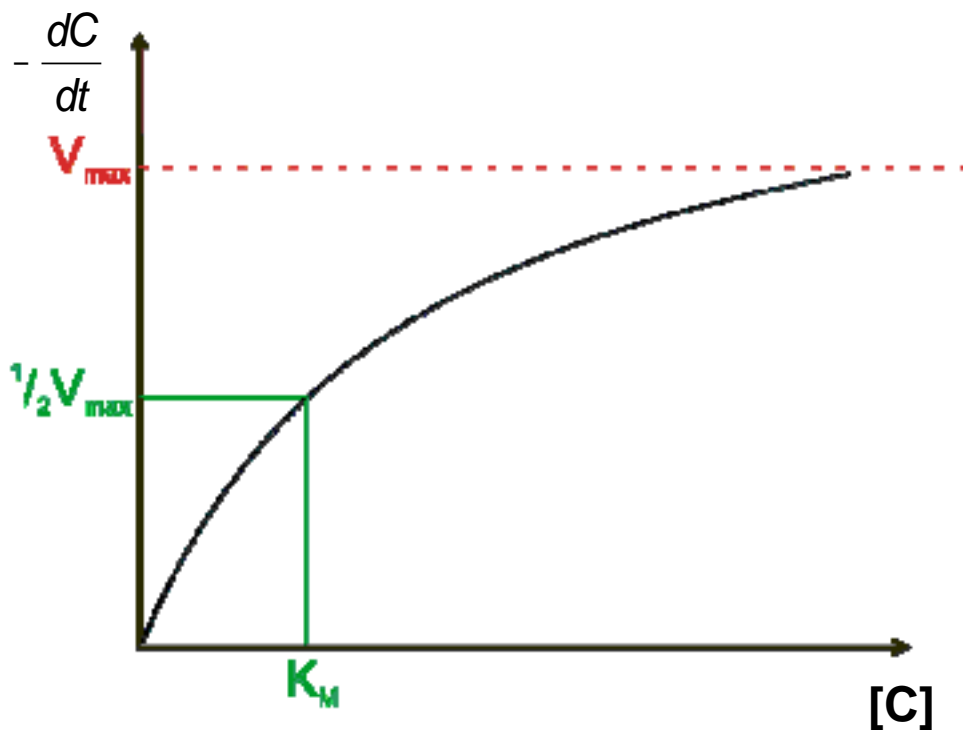


Stężenie leku w
osoczu



FARMAKOKINETYKA NIELINIOWA

Farmakokinetkę nieliniową leków opisuje się za pomocą modelu Michelisa-Menten



$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_{\text{max}} \cdot C}{K_M + C}$$

FARMAKOKINETYKA NIELINIOWA

Konsekwencją kinetyki nieliniowej (kinetyki wysycenia) jest obserwowany brak stałości w wartościach parametrów farmakokinetycznych w czasie procesów wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania powodowany wysyceniem bądź przeciążeniem tych procesów w wyniku zwiększających się wielkości dawek.

Przyczyny farmakokinetyki nieliniowej:

- **wysycenie enzymów metabolizujących lek**
- **wysycenie nośników transportu aktywnego**



Nieznaczące zmiany dawki mogą wywołać duże i nieproporcjonalne zmiany w stężeniu leku we krwi w stanie stacjonarnym (np. farmakokinetyka fenytoiny)

KINETYKA LINIOWA

KINETYKA PIERWSZEGO RZĘDU

W większości wypadków zmiana stężenia leku w czasie nie jest stała, ale zależna wprost proporcjonalnie od stężenia

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

Stała k - stała szybkości pierwszego rzędu, jej jednostką jest czas^{-1} .

KINETYKA PIERWSZEGO RZĘDU

Jeżeli lek jest eliminowany zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu, oznacza to, że w jednostce czasu wydalaný jest za każdym razem taki sam ułamek dawki podanego leku.

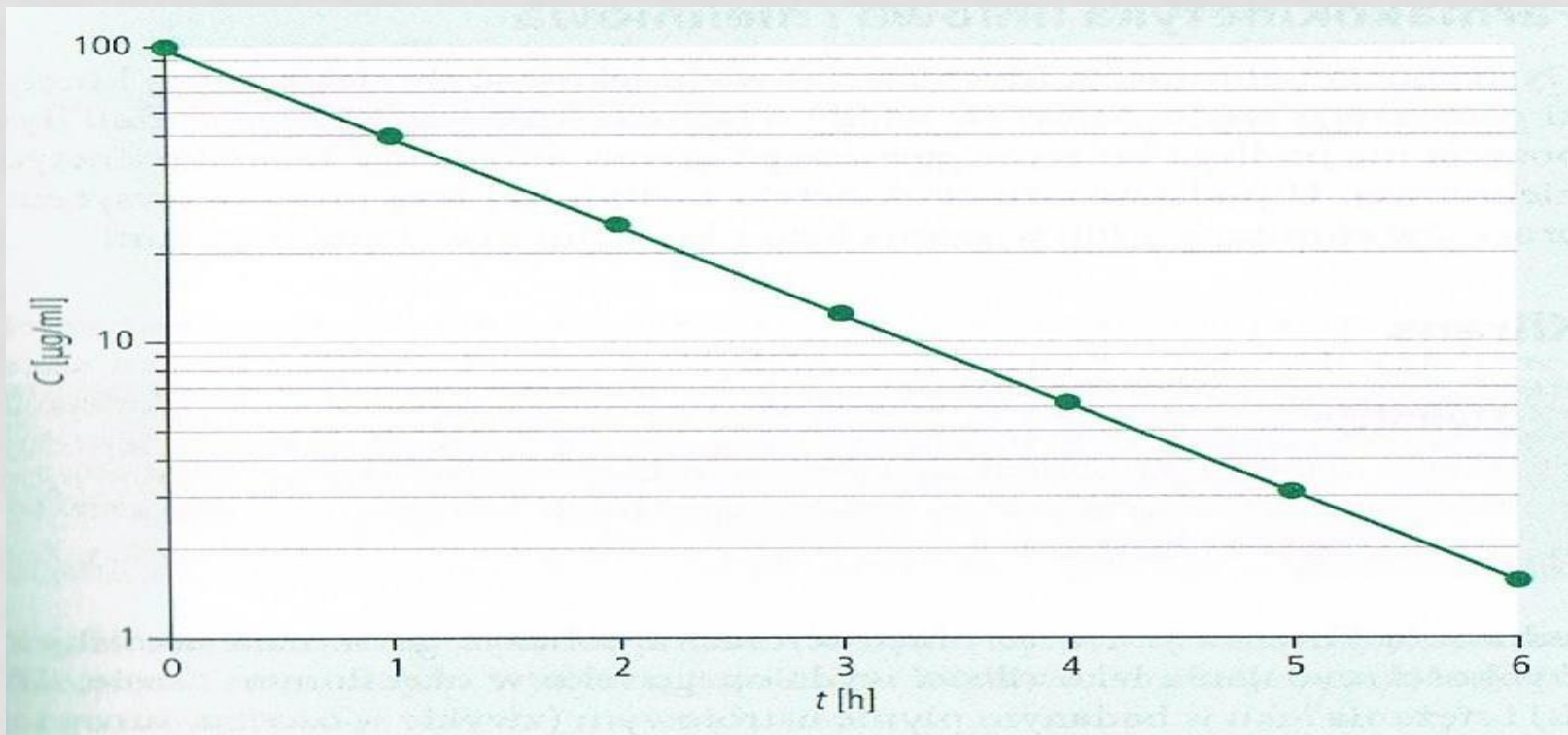
Na przykład w ciągu godziny wydalaną jest dokładnie połowa dawki podanego leku.

Stężenie C w każdym punkcie czasowym t można obliczyć za pomocą równania, które otrzymuje się po scałkowaniu równania

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

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

KINETYKA PIERWSZEGO RZĘDU



Na rycinie przedstawiono półlogarytmiczny wykres zależności zmian stężenia od czasu zgodny z kinetyką pierwszego rzędu.

Nachylenie krzywej wynosi $-k/2,303$, a punkt przecięcia krzywej z osią rzędnych odpowiada wartości C_0 .

KINETYKA PIERWSZEGO RZĘDU

W kinetyce pierwszego rzędu okres półtrwania jest wartością stałą i odwrotnie proporcjonalną do stałej szybkości eliminacji k .

Równanie można wyprowadzić **z równania kinetyki pierwszego rzędu** jeżeli w punkcie czasowym $t = t_{1/2}$ podstawione zostanie stężenie $C = C_0/2$

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

$$\ln C_0 - \ln 2 = \ln C_0 - k \cdot t_{1/2}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k}$$

KINETYKA PIERWSZEGO RZĘDU

$t_{0.5}$ leku eliminowanego zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu wynosi jedną godzinę.

Oznacza to, że w ciągu godziny stężenie leku obniży się ze 100 do 50 $\mu\text{g/ml}$

Kinetyka pierwszego rzędu

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

$$C_0 = 100 \mu\text{g/ml}$$

$$k = 0,693 \text{ h}^{-1}$$

t [h]	C [$\mu\text{g/ml}$]
---------	--------------------------

0	100
---	-----

1	50
---	----

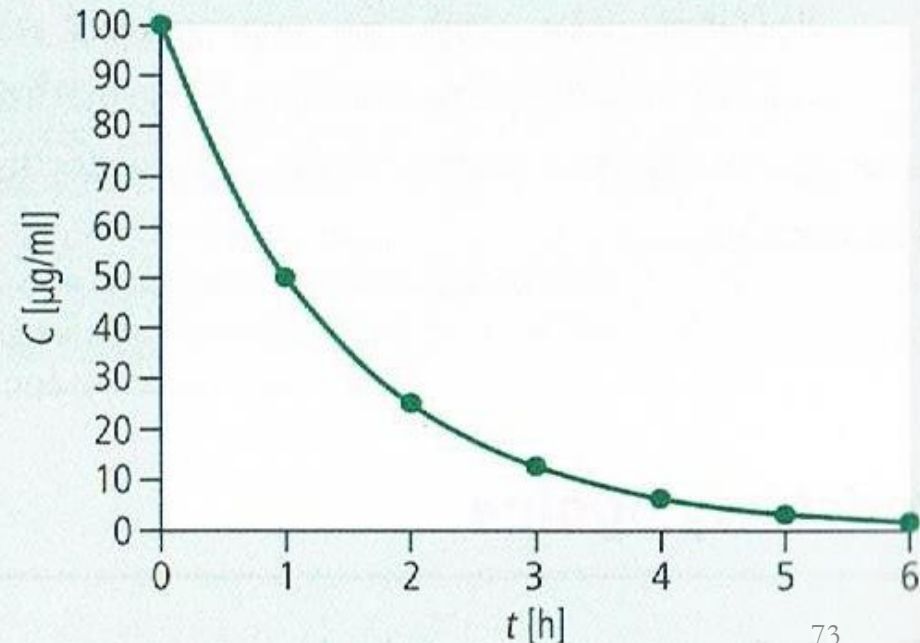
2	25
---	----

3	12,5
---	------

4	6,25
---	------

5	3,125
---	-------

6	1,563
---	-------



KINETYKA ZEROWEGO RZĘDU

Stężenie (C) leku w płynach ustrojowych zmienia się w trakcie wchłaniania, dystrybucji i eliminacji jako funkcja czasu (t) mierzonego od chwili podania leku.

Szybkość tej zmiany wyrażamy matematycznie w postaci równania różniczkowego (dC/dt).

Jeżeli szybkość mierzy się spadkiem stężenia leku, to przed ilorazem dC/dt należy postawić znak minus, jeżeli zaś jego wzrostem – to znak plus.

Jeżeli szybkość zmian stężenia leku w czasie jest stała i niezależna od stężenia, mówi się o kinetyce zerowego rzędu.

$$-\frac{dC}{dt} = k_0$$

k_0 oznacza stałą szybkości zerowego rzędu, a jej jednostką jest *stężenie/czas*.

KINETYKA ZEROWEGO RZĘDU

Jeżeli lek jest eliminowany **zgodnie z kinetyką zerowego rzędu**, oznacza to, że **w jednostce czasu wydalana jest stała ilość leku.**

Stężenie leku C w każdym punkcie czasowym t można obliczyć za pomocą równania, które otrzymuje się po scałkowaniu równania

$$-\frac{dC}{dt} = k_0$$

$$C = C_0 - k_0 \cdot t$$

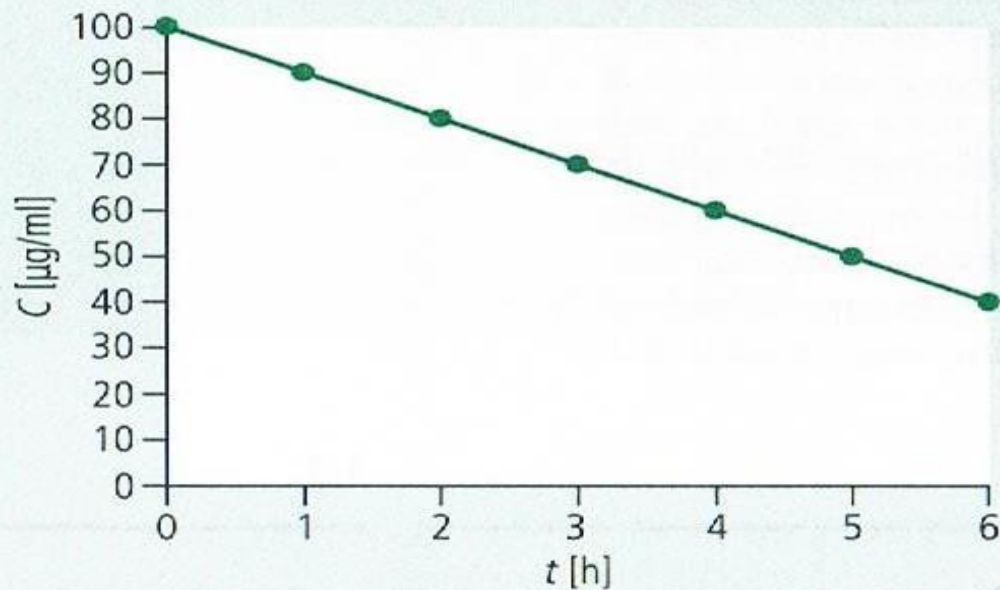
C_0 - stężenie początkowe leku w punkcie czasowym $t = 0$.

KINETYKA ZEROWEGO RZĘDU

Ilustracją graficzną kinetyki zerowego rzędu jest prosta o nachyleniu – k_0

Kinetyka zerowego rzędu

	t [h]	C [$\mu\text{g/ml}$]
$C = C_0 - k_0 \cdot t$	0	100
	1	90
	2	80
$C_0 = 100 \mu\text{g/ml}$	3	70
$k_0 = 10 \mu\text{g/ml}$	4	60
	5	50
	6	40



KINETYKA ZEROWEGO RZĘDU

W kinetyce zerowego rzędu $t_{0.5}$ nie jest wartością stałą i zależy od stężenia początkowego C_0

$$t_{1/2} = \frac{C_0}{2 \cdot k_0}$$

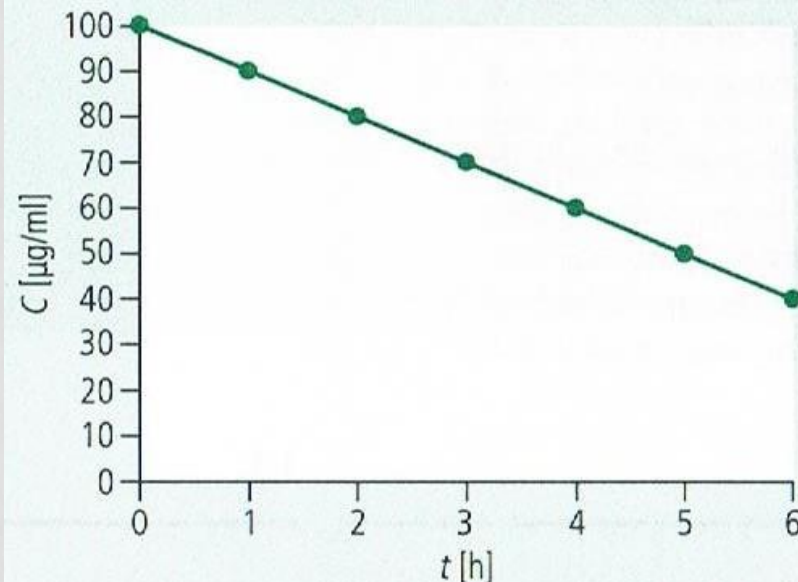
KINETYKA ZEROWEGO RZĘDU

W podanym przykładzie

- obniżenie stężenia leku ze 100 do 50 $\mu\text{g/ml}$ trwa pięć godzin
- obniżenie stężenia leku z 80 do 40 $\mu\text{g/ml}$ trwa cztery godziny.

Kinetyka zerowego rzędu

	t [h]	C [$\mu\text{g/ml}$]
$C = C_0 - k_0 \cdot t$ $C_0 = 100 \mu\text{g/ml}$ $k_0 = 10 \mu\text{g/ml}$	0	100
	1	90
	2	80
	3	70
	4	60
	5	50
	6	40



- ❖ **Okres półtrwania jest jednym z najczęściej używanych parametrów farmakokinetycznych.**
- ❖ **Okres półtrwania jest parametrem pochodnym, wynikającym z klirensu i objętości dystrybucji.**
- ❖ **W farmakokinetyce liniowej stała eliminacji k jest wartością pochodną wynikającą ze stosunku klirensu do objętości dystrybucji.**

$$t_{0,5} = \frac{0,693}{k} = \frac{0,693 \cdot Vd}{CL}$$

$t_{0,5}$ ulega wydłużeniu przy niskim klirensie leku bądź przy dużej objętości dystrybucji.

PODSUMOWANIE

- ❖ W kinetyce **pierwszego rzędu** szybkość zmian stężenia leku jest proporcjonalna do wartości stężenia.
- ❖ W kinetyce **zerowego rzędu** szybkość zmian stężenia leku w czasie ma wartość stałą.

WYKORZYSTANIE DANYCH FARMAKOKINETYCZNYCH W SCHEMATACH DAWKOWANIA

Schemat dawkowania

Harmonogram postępowania farmakoterapeutycznego, który uwzględnia prawidłową **wielkość dawki** oraz **częstość dawkowania** niezbędne do uzyskania działania leczniczego lub utrzymania stężenia terapeutycznego substancji leczniczej w organizmie.



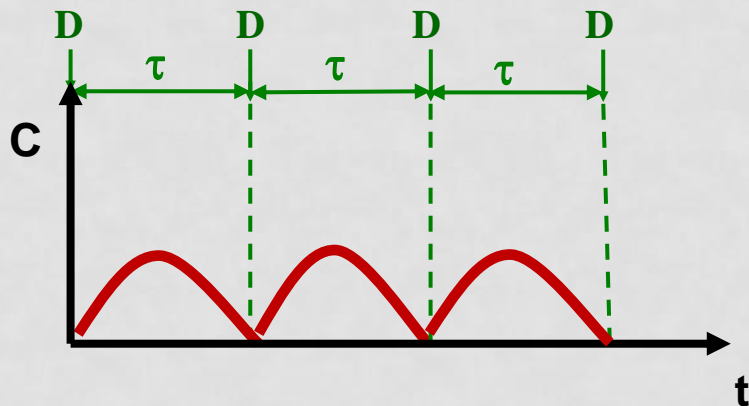
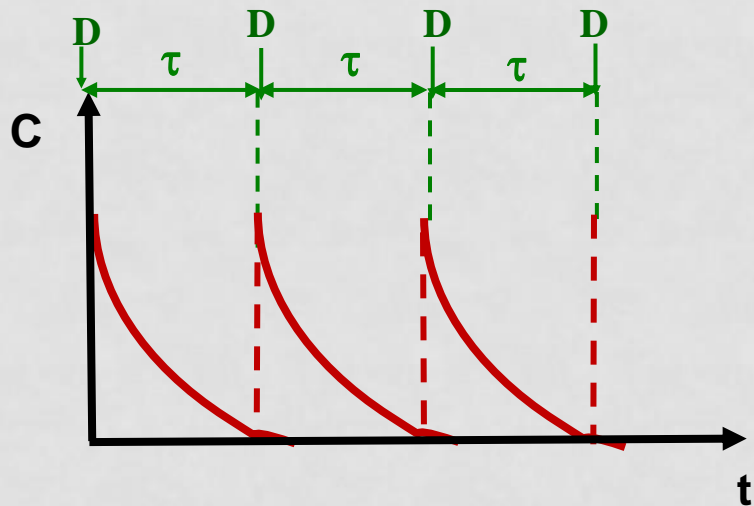
Dawkowanie wielokrotne

Wielkość dawki (D) - ilość substancji leczniczej wyrażona w jednostkach masy (μg , mg, g), jednostkach biologicznych lub innych, którą podaje się jednorazowo.

Częstość (przedział) dawkowania (τ) - przedział czasu między podawaniem poszczególnych dawek podtrzymujących.

Dawkowanie jednorazowe

Takie postępowanie, w którym następną dawkę tego samego leku podaje się wówczas, gdy substancja lecznicza z poprzedniej dawki zostanie całkowicie usunięta z organizmu. Najczęściej $\tau \geq 10 t_{0.5}$

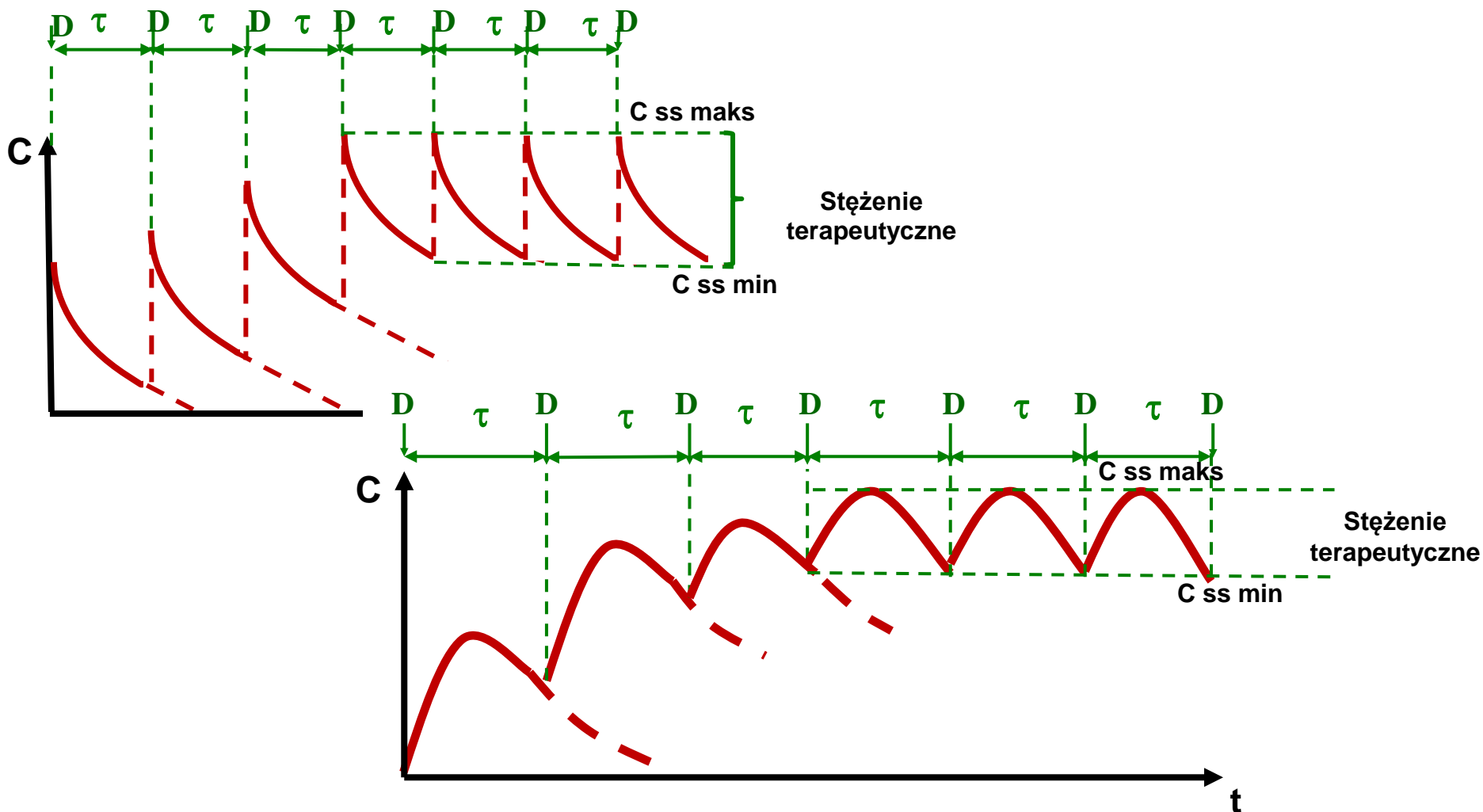


$t_{0.5}$	%
1	50
2	25
3	12.5
4	6.25
5	3.125
6	1.5625
7	0.78125
8	0.3906
9	0.195
10	0.097

Dawkowanie wielokrotne

Substancja lecznicza jest podawana w odstępach czasu krótszych niż jest to niezbędne do całkowitej jej eliminacji z organizmu.

Powoduje to jej **kumulację** w organizmie.



KUMULACJA

W wyniku wielokrotnego podawania określonej dawki leku w określonych przedziałach czasu τ dochodzi do zjawiska kumulacji leku.

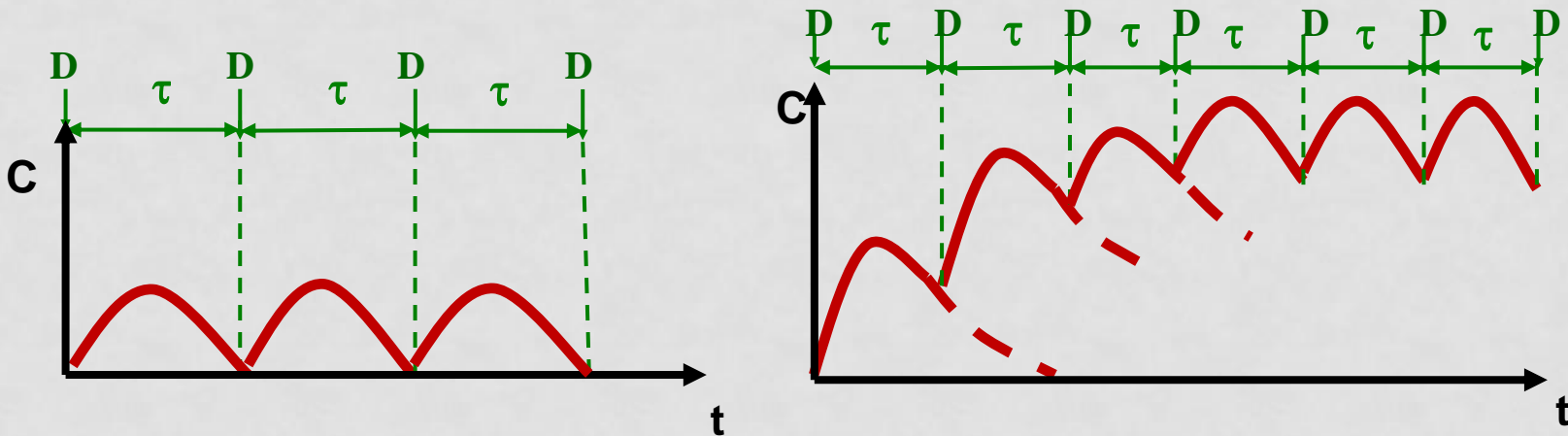
Kumulacja zależy od:

$t_{0.5}$ i τ

Kumulacja leku zaznacza się wyraźniej gdy:

$t_{0.5}$ rośnie (K maleje) i maleje τ

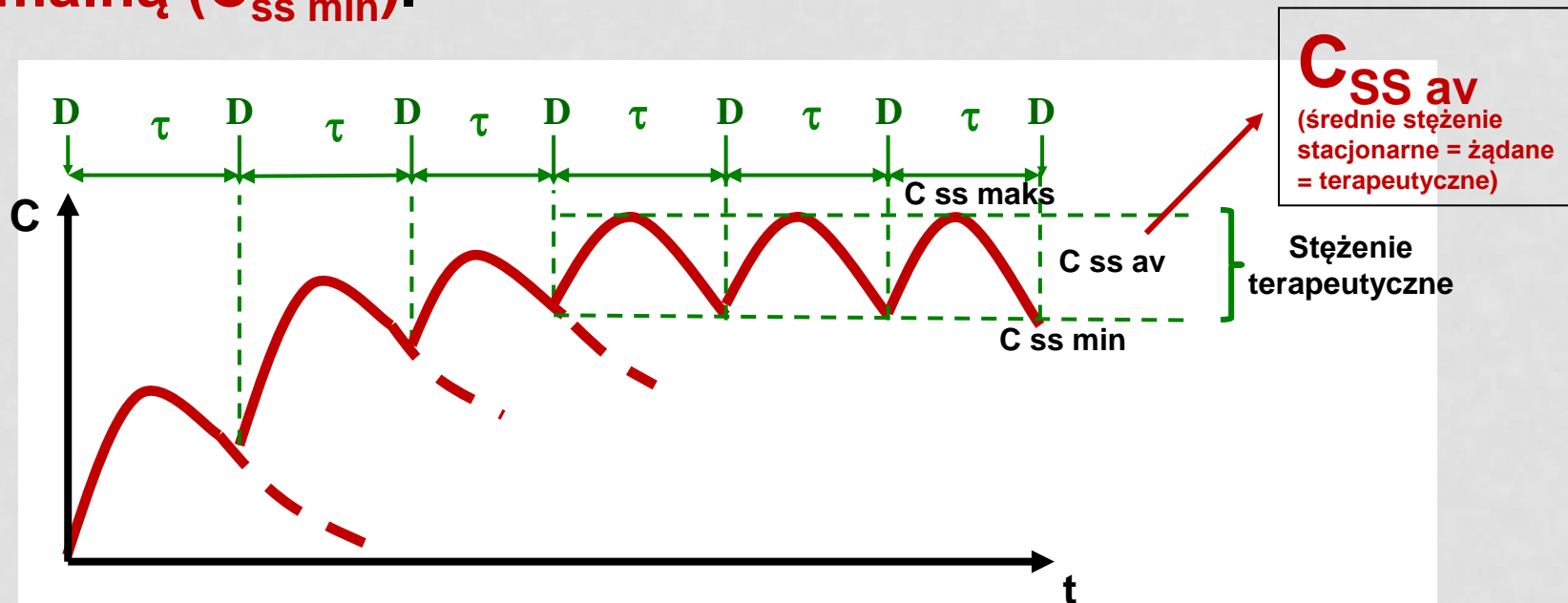
$$t_{0.5} = \frac{\ln 2}{K}$$



STAN STACJONARNY

Stan, w którym **szybkość wprowadzenia** leku do organizmu jest równa **szybkości eliminacji**.

Stężenie stacjonarne (C_{ss}) – stężenie leku lub metabolitu występujące we krwi i tkankach po osiągnięciu stanu stacjonarnego. W przedziale dawkowania oscyluje ono pomiędzy wartością **maksymalną ($C_{ss \max}$)** oraz **minimalną ($C_{ss \min}$)**.



**Stan stacjonarny ustala się po ok. 5 $t_{0.5}$,
wobec tego podając lek o długim $t_{0.5}$
należy czekać na jego osiągnięcie
przez kilkanaście godz., a czasami nawet przez kilka dni:**

- warfaryna – $t_{0.5} = 24h$
- digoksyna przy prawidłowej funkcji nerek – $t_{0.5} = 40h$
- amiodaron – $t_{0.5} = \text{kilka tygodni}$

**Z tego też powodu leczenie lekami o długim $t_{0.5}$
rozpoczyna się z reguły podaniem dawki inicjującej D^***

Dawka inicjująca (uderzeniowa, nasycająca; D^* , D_{Ld})

wielkość dawki rozpoczynającej leczenie tak dobrana, aby uzyskać natychmiast stężenie terapeutyczne, zapewniające działanie lecznicze.

Dawka podtrzymująca (D , D_M)

dawka niezbędna do utrzymania działania leczniczego na poziomie stężenia terapeutycznego w przyjętym schemacie dawkowania.

SCHEMATY DAWKOWANIA

❖ **dawkowanie empiryczne** – opiera się na zaleceniach zawartych w informacji o leku, tabelach dawek oraz na ogólnym i osobistym doświadczeniu lekarza; późniejsza modyfikacja może być:

✓ **pragmatyczna** (brak efektu → zwiększanie dawki)

✓ **indywidualna** (kontrola odpowiedzi organizmu na leczenie)

Indywidualizacja farmakoterapii



❖ dawkowanie adaptatywne

- ✓ opierające się na czynnikach specyficznych dla pacjenta (np. wiek, choroba) – i monitorowaniu wartości parametru, przy którym pojawi się konkretne działanie leku

Np.: W celu zapobiegania napadom padaczkowym (działanie leku) konieczne jest uzyskanie określonego stężenia leków przeciwpadaczkowych w surowicy (parametr monitorowany), na które wpływa upośledzenie czynności wątroby lub nerek. Dawkowanie adaptatywne uwzględnia upośledzone wydalenie leku i ma na celu uzyskanie pożądanego stężenia we krwi chorego, zapobiegające występowaniu napadów padaczkowych.

- ✓ **dawkowanie adaptatywne z uwzględnieniem kontroli odpowiedzi na lek** – najbardziej wymagająca strategia pozwala na ustalenie indywidualnego schematu dawkowania; w początkowym okresie dawkowanie jest empiryczne lub adaptatywne uwzględniające czynniki specyficzne dla pacjenta
→ kontrola parametrów → modyfikacja schematu... → ... →

Monitorowane parametry mogą mieć charakter farmakodynamiczny (np. ciśnienie krwi, INR, glukoza) lub **farmakokinetyczny** (np. stężenie leku w surowicy).

Farmakokinetyczna indywidualizacja dawki

Jeżeli znane są:

- ❖ indywidualne cechy pacjenta wpływające na wartości parametrów farmakokinetycznych**
- ❖ związek ilościowy pomiędzy wartościami parametrów farmakokinetycznych a efektem terapeutycznym**



**parametr farmakokinetyczny może posłużyć
do optymalizacji i indywidualizacji dawki**

Indywidualizacja dawkowania

❖ dawkowanie leków na podstawie masy ciała (TBW, IBW)

- na podstawie rzeczywistej lub należnej masy ciała, gdy wielkość masy ciała ma istotny wpływ na dystrybucję lub eliminację leku.

*Np. **Diazepam** u pacjentów otyłych – ze względu na zwiększoną dystrybucję w tkance tłuszczowej u chorego ze znaczną nadwagą zwiększa się całkowita objętość dystrybucji (L) o 3,2, a względna (L/kg) o 2,1 → dawki standardowe oraz dawka ustalona indywidualnie (w oparciu o IBW) pomijają dystrybucję do tkanki tłuszczowej i mogą być za małe → **dawka powinna być wyliczana na podstawie TBW.***

- ❖ **dawkowanie leków na podstawie powierzchni ciała (BSA)**
 - na podstawie korelacji BSA z klirensem, sprawdza się tylko w niektórych przypadkach np. cytostatyki
- ❖ **dawkowanie leków na podstawie docelowego AUC**
 - na podstawie docelowego AUC (np. cytostatyki) i GFR
- ❖ **dawkowanie na podstawie monitorowania stężenia leku**
 - na podstawie pomiaru rzeczywistego stężenia leku w osoczu oraz wyliczenia indywidualnych parametrów farmakokinetycznych dla pacjenta
- ❖ **dawkowanie leków na podstawie czynności narządów (serce, wątroba, nerki)**
 - na podstawie indywidualnie wyznaczonych parametrów czynnościowych nerek $GFR/Cl_{kr} \rightarrow$ stała szybkości eliminacji \rightarrow modyfikacja dawkowania

DAWKOWANIE LEKÓW U DZIECI

Ustalając i kontrolując dawkowanie leków u dzieci pamiętajmy, że nie są one miniaturą populacji dorosłych, a dawki wyliczane według ogólnie przyjętych schematów (Cowlinga i Younga) nie uwzględniają losów leków w organizmie dziecka. Kontrolę ustalania dawek pediatrycznych należy prowadzić do 12 roku życia.

Dawkę dla dziecka ustalamy korzystając z dawek dla dorosłych umieszczonych w FP.

DAWKOWANIE LEKÓW U DZIECI

1. Wiek

2. Masa ciała

**3. Powierzchnia ciała (acyklowir, kotrimoksazol)
→ nomogram**

OBLICZANIE DAWEK – WIEK

➤ leki o szerokim IT

➤ dzieci 1-12 lat

Wzór Cowlinga

$$D = (D_{\max} \times W) / 24$$

D – dawka leku dla dziecka

D_{\max} – maksymalna dawka dla dorosłych

W – wiek dziecka w latach

24 – umowny wiek dorosłego

OBLICZANIE DAWEK – WIEK

- **dzieci powyżej 2 r.ż. - modyfikacja wzoru Cowlinga**

Wzór Younga

$$D = (D_{\max} \times W) / W + 12$$

D – dawka leku dla dziecka

D_{\max} – maksymalna dawka dla dorosłych

W – wiek dziecka w latach

12 – empiryczna liczba stała

OBLICZANIE DAWEK – WIEK

➤ 1-14 r.ż.

$$\% \text{ dawki dorosłego} = 4 \times \text{wiek dziecka w latach} + 20 [\%]$$

Przykład:

Dawkowanie paracetamolu stosowanego u dorosłych w dawce 500 mg dla dziecka w wieku 7 lat.

$$\% \text{ dawki dorosłego} = 4 \times 7 + 20 [\%] = 28 + 20 = 48\%$$
$$48\% \text{ z } 500 \text{ mg} = 240 \text{ mg}$$

Zawiesina doustna: 125 mg/5 ml

OBLICZANIE DAWEK – MASA CIAŁA

- u dzieci < 47 kg m.c. – niedoszacowanie wartości CI o ok. 10%
- u noworodków 3-4 kg – nawet o 50%!
- dzieci OTYŁE – uwzględnić IBW (wynikającej ze wzrostu i wieku dziecka określonej w tabeli wag) lub obliczać na podstawie BSA

Wzór Clarka

$$D = (D_{\max} \times \text{m.c. dziecka}) / 70$$

D – dawka leku dla dziecka

D_{\max} – maksymalna dawka dla dorosłych

70 – umowna masa ciała dorosłego w kg

OBLICZANIE DAWEK – MASA CIAŁA

➤ u dzieci < 1 r.ż.

$$\% \text{ dawki dorosłego} = 1,5 \times \text{m.c. dziecka w kg} + 10 [\%]$$

Przykład:

Dawkowanie paracetamolu stosowanego u dorosłych w dawce 500 mg dla dziecka w 11 m-cy, o masie ciała 10 kg.

$$\% \text{ dawki dorosłego} = 1,5 \times 10 [\text{kg}] + 10 [\%] = 15 + 10 = 25\%$$
$$25\% \text{ z } 500 \text{ mg} = 125 \text{ mg}$$

Zawiesina doustna: 125 mg/5 ml

OBLICZANIE DAWEK – POWIERZCHNIA CIAŁA **(BSA, *Body Surface Area*)**

- do 2 r.ż. – przeszacowanie wartości CI o ok. 10% (nierównomierny rozwój powierzchni skóry, jelit, pęcherzyków płucnych)

W 6 m.ż.:

- na podstawie BSA – przeszacowanie dawki o 22%
- na kg m.c. – niedoszacowanie dawki o 57%
- współczynnik terapeutyczny większości leków > 50% - minimalizuje kliniczne znaczenie nieodpowiedniego obliczenia dawki

Dawka = (BSA dziecka / BSA osoby dorosłej) x D os. dorosłej

BSA

➤ powierzchnia osoby dorosłej = 1,73 m² (1,8)

Średnia wartość BSA [m²]:

Niemowlęta	0,25
Dzieci w wieku 2 lat	0,5
Dzieci w wieku 9 lat	1,07
Dzieci w wieku 10 lat	1,14
Dzieci w wieku 12-13 lat	1,33
Mężczyźni	1,9
Kobiety	1,6

BSA

Przykład:

Obliczyć dawkę paracetamolu uwzględniając BSA dziecka:

Chłopiec, 8 lat, 134 cm wzrostu

Dawka dla dorosłych 500 mg

BSA ? – nomogram

$$D = (BSA \text{ dziecka} / BSA \text{ osoby dorosłej}) \times D \text{ os. dorosłej}$$

$$D = 0,8 \text{ m}^2 / 1,73 \text{ m}^2 \times 500 \text{ mg} = \mathbf{231 \text{ mg}}$$

**W literaturze można spotkać wzór:*

$$D = BSA \text{ dziecka} \times D \text{ os. dorosłej} / BSA \text{ osoby dorosłej (1,8)}$$

DAWKOWANIE LEKÓW U DZIECI

**Najbezpieczniejsze byłoby na
podstawie badań klinicznych u dzieci
w odpowiednim wieku!**