Prof. dr hab. n. farm. Tadeusz W. Hermann

FARMAKOKINETYKA

TEORIA I PRAKTYKA

Warszawa
Wydawnictwo Lekarskie PZWL

© Copyright by Wydawnictwo Lekarskie PZWL
Warszawa 2002

Wszelkie prawa zastrzeżone.
Przedruk i reprodukcja w jakiejkolwiek postaci
całości lub części książki bez pisemnej zgody wydawcy są zabronione.

Redaktor: *mgr farm. Krystyna Chajęcka*
Redaktor techniczny: *Krzysztof Nalepa*
Korekta: *Zespół*

Projekt okładki i stron tytułowych: *Katarzyna Juras*

ISBN 83-200-2578-8

Wydanie I

Wydawnictwo Lekarskie PZWL
ul. Długa 38/40, 00-238 Warszawa
tel. (022) 831-21-81
www.pzwl.pl
Skład i łamanie: GABO s.c., Milanówek
Druk i oprawa: Pabianickie Zakłady Graficzne S.A., Pabianice

PRZEDMOWA

Dotychczas w języku polskim nie ukazał się podręcznik na temat teorii i praktyki farmakokinetycznej. Wprawdzie 12 lat temu wydrukowano cenną pozycję o doskonałym formalizmie matematycznym [1], ale była ona raczej odpowiednia dla absolwentów politechnik z kierunków łączność i(lub) cybernetyka i miała mało wspólnego z medycyną i innymi naukami medycznymi. Odczuwa się w niej brak przykładów interpretacji procesów farmakokinetycznych konkretnych, stosowanych współcześnie w lecznictwie, leków. Studenci medycyny i farmacji wymagają bardziej elementarnego naświetlenia zagadnień farmakokinetycznych pod kątem wykorzystania ich do optymalizacji farmakoterapii. Bardzo duże osiągnięcia w zakresie upowszechnienia farmakokinetyki w Polsce ma ośrodek krakowski, a szczególnie prof. Danek i jego uczniowie. Jedyna i ostatnia monografia prof. Danka z farmakokinetyki ukazała się w 1979 r. [9]. Nie zawiera ona jednak wyprowadzenia wzorów farmakokinetycznych, ale raczej koncentruje się na ich praktycznym wykorzystaniu. Ukazały się także w języku polskim liczne rozdziały na temat farmakokinetyki w podręcznikach farmakologii. Elementy farmakokinetyki są również zawarte w monografiach na temat biofarmacji [25, 42] i farmacji klinicznej [9].

Odbiorcami niniejszego podręcznika będą studenci farmacji, medycyny, analityki medycznej, biotechnologii, chemii, fizyki, weterynarii i innych kierunków studiów, a także farmakolodzy, farmaceuci, lekarze i inni specjaliści, którzy mogą być zainteresowani losami leków w żywym organizmie (biolodzy, chemicy, fizycy, lekarze weterynarii i inni). W związku z olbrzymim rozwojem przemysłu farmaceutycznego jest duża grupa specjalistów, reprezentujących różne kierunki studiów, którzy muszą posługiwać się farmakokinetyką przy opracowywaniu nowych leków. Są to niejednokrotnie nawet absolwenci politechnik, którzy nie mieli na studiach możliwości zapoznania się z farmakokinetyką. Coraz szerzej w naszych szpitalach stosuje się terapeutyczne monitorowanie leków w celu optymalizacji ich dawkowania, co wymaga również znajomości farmakokinetyki.

Przedmiotem tej książki są zagadnienia dotyczące szybkości procesów wchłaniania (absorpcji) i dyspozycji leków w organizmie człowieka. Przez dyspozycje leków rozumie się ich rozmieszczenie (dystrybucję) w organizmie żywym oraz eliminację z niego przez wydalanie i(lub) metabolizm. Proponowany podręcznik zawiera szeroki wachlarz zagadnień farmakokinetycznych dotyczących losów leku w organizmie człowieka, łącznie z wyprowadzeniem odpowiednich wzorów farmakokinetycznych i ich praktycznym wykorzystaniem do interpretacji wybranych, współcześnie stosowanych leków. Wśród polskich opracowań brak na ogół wyprowadzania stosowanych równań farmakokinetycznych. Zainteresowany czytelnik nie wie więc, skąd się wzięły i jakie są w nich błędy matematyczne. Jedyny podręcznik krajowy [1] zawierający wyprowadzenia farmakokinetycznych równań różniczkowych posługuje się w tym celu mniej powszechnie stosowanym rachunkiem macierzowym oraz szczególnie zalecanym przez niektóre autorytety [10] przekształceniem Laplace'a. W niniejszym podręczniku zastosowano klasyczną metodę rozwiązywania liniowych równań różniczkowych przez całkowanie lub metodę Laplace'a. Ufam, że proponowany przeze mnie podręcznik będzie przydatny nie tylko na studiach magisterskich, lecz także na studiach podyplomowych. Należy zaznaczyć, że według nowego programu minimum na kierunku farmacja, przewidzianym do zatwierdzenia przez Radę Główną Szkolnictwa Wyższego, farmakokinetyka staje się przedmiotem obligatoryjnym, a nie jak dotychczas tylko fakultatywnym.

Pragnę zaznaczyć, że wiele przykładów wyników badań farmakokinetycznych zamieszczonych w niniejszym podręczniku pochodzi z prac naukowych moich współpracowników z Katedry i Zakładu Chemii Fizycznej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, których główną tematyką badawczą od 20 lat jest farmakokinetyka kliniczna i bioanaliza leków. Moim współpracownikom dziękuję za owocną współpracę i udostępnienie wyników swoich badań do ilustracji obliczeń farmakokinetycznych zamieszczonych w niniejszym podręczniku.

Pragnę tutaj także wspomnieć prof. dr. Edwarda R. Garretta, zmarłego 25 października 1993 roku, byłego profesora University of Florida w Gainesville, w którego laboratorium i podczas jego wykładów w latach 1971/1972 zapoznałem się po raz pierwszy z teorią i praktyką w zakresie farmakokinetyki. Jego pamięci dedykuję ten podręcznik.

Prof. dr hab. Tadeusz Władysław Hermann

Poznań, kwiecień 2001 r.

SPIS TREŚCI

1. Farmakokinetyka jako dyscyplina wiedzy 9

2. Pojęcie kompartmentu 11

3. Otwarty model jednokompartmentowy w stacjonarnych procesach liniowych 12

3.1. Jednorazowa dawka dożylna 13

3.1.1. Masa (stężenie) leku we krwi jako funkcja czasu 13

3.1.1.1. Podstawowe parametry farmakokinetyczne 15

3.1.1.1.1. Stała szybkości eliminacji i biologiczny okres półtrwania 15

3.1.1.1.2. Objętość dystrybucji 18

3.1.1.1.3. Klirens ogólnoustrojowy i klirensy narządowe 20

3.1.2. Masa (ilość) leku w moczu jako funkcja czasu 28

3.2. Jednorazowa dawka pozanaczyniowa 33

3.2.1. Masa (stężenie) leku we krwi jako funkcja czasu 33

3.2.2. Masa (ilość) leku w moczu jako funkcja czasu 42

3.2.3. Zastosowanie tzw. metody odejmowania dla znalezienia wartości k_a i k_e 43

3.3. Farmakokinetyka wlewu dożylnego 47

3.4. Farmakokinetyka podania wielokrotnego 60

3.4.1. Wielokrotne dawki dożylne 60

3.4.2. Wielokrotne dawki doustne 67

4. Otwarty model dwukompartmentowy w stacjonarnych procesach liniowych 75

4.1. Jednorazowa dawka dożylna 76

4.2. Jednorazowa dawka pozanaczyniowa 83

5. Dostępność biologiczna leków 92

5.1. Metody obliczania AUC 98

5.2. Obliczanie stałej szybkości wchłaniania metodą Wagnera-Nelsona 101

6. Farmakokinetyka nieliniowa 111
7. Fizjologiczne modele farmakokinetyczne 123
8. Farmakokinetyka niezależna od modelu 126
9. Wiązanie leków z białkami 134
10. Modele farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD) 142
11. Terapeutyczne monitorowanie leków 146
Piśmiennictwo 159
Skorowidz 162

1

FARMAKOKINETYKA JAKO DYSCYPLINA WIEDZY

Farmakokinetyka zajmuje się przebiegiem w czasie procesów decydujących o losach leków i ich metabolitów w organizmie żywym. Do tych procesów należą *wchłanianie* (*absorpcja*) i *dyspozycja*. Przez dyspozycję rozumie się rozmieszczenie (*dystrybucję*) i eliminację, czyli wydalanie w stanie niezmienionym lub w postaci metabolitów. W odniesieniu do leków podanych dożylnie (*i.v.*) zachodzi tylko dyspozycja, gdyż lek bezpośrednio dociera do krwiobiegu. W przypadku podania pozanaczyniowego (doustnego, domięśniowego, doodbytniczego, przez skórę, drogą wziewną, pod język itp.) warunkiem działania ogólnoustrojowego leku jest zawsze jego wchłonięcie do krwi. Warunkiem z kolei wchłonięcia leku jest jego rozpuszczenie w miejscu wchłaniania, np. w soku żołądkowym, jelitowym, w ślinie i innym płynie ustrojowym. Stałe postacie leków (tabletki, czopki i inne) muszą ulec najpierw *dezintegracji* (rozpadowi na fragmenty) lub deformacji (upłynnieniu – czopki, globulki itp.), aby zawarte w nich leki mogły ulec rozpuszczeniu. Lek dopiero po wchłonięciu do krwi może dotrzeć do receptorów i w ten sposób wykazać swoje ogólnoustrojowe działanie lecznicze.

W badaniach farmakokinetycznych ustala się nie tylko wpływ czasu na ww. losy leku w żywym organizmie, lecz także wpływ na nie drogi podania leku i dawki. Dzięki temu ustala się, czy mamy do czynienia z procesami farmakokinetycznymi liniowymi, czy też nieliniowymi. Do *liniowych* zalicza się najczęściej procesy pierwszego rzędu, a więc takie, których szybkość jest wprost proporcjonalna do podanej dawki leku.

Przeprowadzone badania pozwalają obliczyć parametry farmakokinetyczne (stałe szybkości poszczególnych procesów, np. absorpcji, eliminacji, objętość dystrybucji, klirens, biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$), średnie czasy wchłaniania (MAT) i przebywania leku w organizmie (MRT), pole pod krzywą stężenie–czas (AUC), stałą Michaelisa (K_m) i inne). Obliczone parametry charakteryzują losy leku w organizmie w sposób ilościowy. Ich znajomość

jest niezbędna do rejestracji nowych leków (niegenerycznych) i leków odtwórczych (generycznych). Dla leków generycznych są niezbędne tylko badania dostępności biologicznej, którą charakteryzują niektóre parametry farmakokinetyczne (AUC, $C_{maks.}$, $t_{maks.}$, ułamek dawki wchłoniętej – F).

Parametry farmakokinetyczne są również wykorzystywane w lecznictwie w tzw. *terapeutycznym monitorowaniu leków* (TDM), które pozwala optymalizować dawkowanie na podstawie znajomości $t_{0,5}$ oraz wymaganego stężenia terapeutycznego leku w stanie stacjonarnym w osoczu lub surowicy krwi. Badania farmakokinetyczne pozwalają także modyfikować strukturę substancji o spodziewanym działaniu leczniczym, aby osiągnąć wymagane wartości parametrów farmakokinetycznych.

Farmakokinetykę można uznać za samodzielną dyscyplinę naukową lub za część farmakologii i(lub) kinetyki chemicznej.

2

POJĘCIE KOMPARTMENTU

Matematyczna interpretacja wyników badań farmakokinetycznych wymaga przyjęcia odpowiedniego modelu, zakładającego, że organizm stanowi jeden lub kilka tzw. *kompartmentów*. Przyjęte w modelu matematycznym kompartmenty nie zawsze pokrywają się ze strukturami anatomicznymi organizmu. Wobec złożonej struktury każdego żywego organizmu należy przyjąć, że stanowi on układ wielokompartmentowy. Ponieważ wiele tkanek wykazuje podobne właściwości w odniesieniu do badanego leku, można tego rodzaju tkanki łączyć w jeden kompartment i w ten sposób zredukować ich teoretycznie nieskończenie dużą liczbę do najwyżej kilku. Śledząc np. transport jonów potasu do wnętrza erytrocytów przyjmuje się *model dwukompartmentowy*, mimo że badany proces zachodzi w milionach erytrocytów. Jeden kompartment stanowią w tym przypadku erytrocyty, jako całość, a drugi – otaczające je osocze lub inny badany płyn, w którym zawieszono erytrocyty [26].

Pojęcie kompartmentu nie zawsze dotyczy stanu fizycznego substancji leczniczej, tzn. miejsca jej występowania w organizmie, lecz jej różnych form w organizmie. Stwierdzenie to można wyjaśnić na przykładzie przemiany jodu w organizmie, w którym występuje on w dwóch formach: jako nieorganiczne jodki oraz organicznie związany w hormonach tarczycy (głównie w tyroksynie). W matematycznym opisie metabolizmu jodu wygodnie jest traktować te dwie formy jako oddzielne kompartmenty, chociaż fizycznie występują razem w surowicy i innych płynach ustrojowych. Powyższe dwa przykłady pozwalają podać definicję kompartmentu.

Jeżeli lek występuje w układzie biologicznym w kilku rozróżnialnych formach lub miejscach organizmu i jeżeli przechodzi z jednej formy lub miejsca w inną formę lub do innego miejsca z mierzalną szybkością, to wtedy każda forma i(lub) każde miejsce są traktowane jako oddzielne kompartmenty.

3

OTWARTY MODEL JEDNOKOMPARTMENTOWY W STACJONARNYCH PROCESACH LINIOWYCH

Najprostszym modelem farmakokinetycznym jest otwarty model jednokompartmentowy, który zakłada natychmiastowe i homogeniczne mieszanie leku w krążących płynach i tkankach organizmu. Analizowana objętość płynu ustrojowego zawiera określoną masę leku, która jest w każdej chwili procesu farmakokinetycznego proporcjonalna do stężenia leku w każdym dostępnym płynie ustrojowym lub w każdej liczącej się tkance. Model nazywa się otwartym, ponieważ do organizmu (kompartmentu) wprowadza się lek różnymi drogami (dożylnie lub pozanaczyniowo), a ponadto jest on z niego eliminowany natychmiast po wprowadzeniu również innymi drogami (przez: nerki z moczem, płuca z powietrzem wydechowym, wątrobę z żółcią, skórę z potem, przewód pokarmowy z kałem, z mlekiem matki, do włosów, do paznokci, do kości, do tkanki tłuszczowej, np. pod skórą itp.). Oczywiście procesy wchłaniania i eliminacji leku zachodzą z różnymi szybkościami. Na ogół wchłanianie jest dużo szybsze od eliminacji. Jest to korzystna sytuacja, ponieważ w przeciwnym przypadku należałoby znacznie szybciej wprowadzać do kompartmentu kolejne dawki lub zwiększyć ich wielkość. Model odwrotny, w którym szybkość wchłaniania leku jest mniejsza od jego eliminacji, nazywa się zjawiskiem „flip flop", a więc jakby „skoczenia do tyłu" czyli odwrócenia sytuacji. Zakłada się, że objętość kompartmentu jest stała. W tym przypadku właśnie masa leku w kompartmencie jest proporcjonalna do jego stężenia.

Ilościowy opis transportu leku w organizmie następuje przez opis zmian jego masy (stężenia) w czasie za pomocą liniowych równań różniczkowych. Powodem ich zmian w organizmie są różnice stężeń w czasie. Zakłada się ponadto najczęściej, że stosowane modele liniowe są stacjonarne, tzn. występujące w równaniach różniczkowych stałe szybkości (wchłaniania, eliminacji i inne) są niezależne od czasu, a więc nie ulegają okresowym, powtarzalnym zmianom.

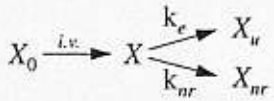
Jeżeli stałe szybkości ulegają okresowym, powtarzalnym zmianom w czasie, to wtedy stosuje się liniowe modele niestacjonarne.

Inną odmianą modeli liniowych są modele z czasem opóźnienia (tzw. lag time). Chodzi tu o takie procesy, jak opóźnione wchłanianie leku spowodowane np. czasem potrzebnym do rozpadu tabletki, który może być kontrolowany (tabletki o przedłużonym uwalnianiu). Ponadto rozpatruje się jednorazowe podanie określonych dawek oraz dawkowanie wielokrotne, na ogół tej samej dawki, w określonych na ogół stałych czasowych przedziałach dawkowania (τ – tau). Należy wspomnieć, że rzadko dochodzi do wyleczenia chorego za pomocą jednej dawki określonego leku. Sporadycznie ma to miejsce w odniesieniu do niektórych leków, np. przeciwtasiemcowych (*anthelmintica*).

3.1. Jednorazowa dawka dożylna

3.1.1. Masa (stężenie) leku we krwi jako funkcja czasu

Model ten można przedstawić schematycznie następująco:



gdzie: X_0 – masa leku podana dożylnie (dawka) w postaci jednorazowego wstrzyknięcia,
X – masa leku we krwi (reprezentującej cały kompartment) w czasie t,
X_u – masa leku wydalona do moczu w czasie t,
X_{nr} – masa leku wydalona drogami pozanerkowymi w czasie t,
k_e – stała szybkości wydalania leku przez nerki zgodnie z procesem pierwszego rzędu,
k_{nr} – stała szybkości pierwszego rzędu wydalania leku drogami pozanerkowymi, np. z żółcią po metabolizmie w wątrobie.

Stała szybkości eliminacji leku z organizmu (K) jest sumą wszystkich stałych szybkości wydalania leku z organizmu:

$$K = k_e + k_{ne}$$

W związku z tym powyższy model można napisać w jeszcze bardziej uproszczonej postaci, zakładając, że dawka dożylna, jak wiadomo, ulega natychmiastowej dystrybucji w całym organizmie (kompartmencie):

$$X \xrightarrow{K}$$

Chcąc wyprowadzić równanie na ilość leku we krwi jako funkcję czasu, należy napisać następujące równanie różniczkowe pierwszego rzędu:

$$\frac{dX}{dt} = -K \cdot X \,/\, \cdot \frac{dt}{X}, \int \tag{3.1}$$

Po wykonaniu powyższych działań matematycznych następuje rozdzielenie zmiennych, co umożliwia obliczenie następujących całek oznaczonych:

$$\int_{X_0}^{X} \frac{dX}{X} = -K \cdot \int_{0}^{t} dt$$

W następstwie całkowania uzyskuje się równanie:

$$\ln X - \ln X_0 = -K \cdot t$$

które przekształca się w następującą liniową postać równania pierwszego rzędu:

$$\ln X = \ln X_0 - K \cdot t \tag{3.2}$$

Z równania tego wynika, że masa leku we krwi w postaci logarytmicznej jest malejącą liniową funkcją czasu w modelu jednokompartmentowym po dożylnym podaniu leku. Natomiast masa leku we krwi jest malejącą funkcją wykładniczą czasu zgodnie z następującym równaniem wykładniczym:

$$X = X_0 \cdot e^{-K \cdot t} \tag{3.3}$$

Powyższe równania nie są praktycznie możliwe do sprawdzenia, ponieważ na drodze doświadczalnej wyznacza się stężenie leku we krwi (C), a nie jego masę. Aby otrzymać zależność zmian stężenia leku we krwi od czasu, należy wprowadzić pojęcie objętości dystrybucji (V_d). Objętość dystrybucji jest to hipotetyczna objętość płynów ustrojowych, w których po homogenicznym rozmieszczeniu wprowadzonej dawki dożylnej lek miałby takie stężenie, jak we krwi (osoczu krwi). Objętość dystrybucji jest współczynnikiem pozwalającym przeliczyć stężenie leku we krwi (osoczu, surowicy) na nie dającą się wyznaczyć doświadczalnie ilość (masę) leku w organizmie:

$$X = V_d \cdot C \tag{3.4}$$

Zależy ona od masy ciała. Wielkością niezależną od masy ciała jest względna objętość dystrybucji (Δ'):

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

gdzie: BW – masa ciała (ang. body weight) [kg].

Po wstawieniu wzoru (3.4) do (3.3) uzyskuje się następującą postać:

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

która jest równoznaczna z następującym równaniem wykładniczym pierwszego rzędu:

$$C = C_0 \cdot e^{-K \cdot t} \tag{3.5}$$

Równanie to po zlogarytmowaniu przyjmuje następującą postać liniowego równania pierwszego rzędu:

$$\ln C = \ln C_0 - K \cdot t \tag{3.6}$$

3.1.1.1. Podstawowe parametry farmakokinetyczne

3.1.1.1.1. Stała szybkości eliminacji i biologiczny okres półtrwania

Ogólną *stałą szybkości eliminacji leku* pierwszego rzędu wyznacza się na ogół z równania (3.6). Jak wynika z powyższego równania, ln C jest liniową funkcją czasu (t). Współczynnik kierunkowy otrzymanej prostej (ryc. 3.1) równa się $-K$. Po zmianie znaku ujemnego współczynnika kierunkowego prostej na dodatni otrzymuje się wartość stałej szybkości eliminacji leku z krwi różnymi drogami, której wymiar stanowi odwrotność jednostki czasu (np. h^{-1}). Wartość tej stałej nie zależy więc od sposobu wyrażania stężeń leku we krwi (np. µmol/l, µg/l, czy nawet wartości absorbancji itp.). Jest to charakterystyczna cecha tylko stałej szybkości pierwszego rzędu.

Biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$) jest to czas wymagany do eliminacji połowy wprowadzonej, ale jednocześnie zaabsorbowanej dawki leku. Wzór na $t_{0,5}$ wyprowadza się z równania (3.6). W tym celu przekształca się to równanie do następujących postaci:

$$k \cdot t = \ln C_0 - \ln C$$

$$t = \frac{\ln \frac{C}{C_0}}{K}$$

Ostatnie równanie staje się równaniem na $t_{0,5}$, gdy $C = C_0/2$, tzn. gdy stężenie początkowe we krwi zmaleje do połowy:

$$t_{0,5} = \frac{\ln \frac{2C_0}{C_0}}{K} = \frac{\ln 2}{K}$$

Wiedząc, że $\ln 2 = 0{,}693...$ otrzymuje się ostateczną postać równania na biologiczny okres półtrwania:

$$t_{0,5} = \frac{0{,}693}{K} \qquad (3.7)$$

Wartość $t_{0,5}$ jest charakterystyczną cechą danego leku. Zależy jednak od różnych czynników, takich jak płeć, rasa, wiek, stan zdrowotny, interakcja z innymi lekami, aktywność fizyczna, aktywność procesów enzymatycznych itp. [2]. Biologiczny okres półtrwania może być bardzo krótki (< 1 h), np. kwas acetylosalicylowy (10–30 min), dikloksacylina (0,7 h), kloksacylina, nitrogliceryna, benzylopenicylina, cefaleksyna, cefradyna (0,77 h), furosemid (0,85 h). Małe wartości dotyczą leków, których $t_{0,5}$ mieści się w zakresie 1–3 h, np. ampicylina (1,3), chloramfenikol (2,7), gentamicyna (2–3), ibuprofen (1–3), paracetamol (1–3), izoniazyd (3), chlorotiazyd (1,5), hydrochlorotiazyd (2,5), lidokaina (1,4–2,2), prokainamid (3), acebutolol (2,7), terbutalina (2,5), hydrokortyzon (1,7).

Do leków o średnim $t_{0,5}$ (4–10 h) zalicza się m.in.: primidon (8), dizopyramid (5–7), chinidynę (4,4–9), meksyletynę (7,1–11,3), N-acetyloprokainamid (5,5–6,2), tramadol (6,3), diflunisal (5–12), atenolol (6,3), propranolol (3,9), efedrynę, klindamycynę, linkomycynę, sulfadymidynę, tolbutamid, difenhydraminę (3,4–9,3), albuterol (3,9), fenoterol (3,3), prednizolon (3,5), betametazon (5,6).

Wśród leków o długim okresie półtrwania (10–24 h) można wymienić: doksycyklinę (20), trimetoprim (11), naproksen (9–22), karbamazepinę (10–32), kwas walproinowy (16), chlordiazepoksyd, oksytetracyklinę, amfetaminę, hydroksyzynę (14–20), prometazynę (12,2–12,7).

Do leków o bardzo długim okresie półtrwania (> 24 h) należą: chlortalidon (44), etosuksimid (33), fenobarbital (86), klonazepam (39), digoksyna

(26–52), amiodaron (13–17 dni), difenylohydantoina, dikumarol, nitrazepam, fenylbutazon, sulfamerazyna, warfaryna (17–60) [2, 9, 12]. W tabeli 3.1 podano wartości $t_{0,5}$ niektórych leków obliczone na podstawie pomiarów ich stężeń u zdrowych ochotników i u osób chorych w różnych matrycach (krew, osocze, surowica, mocz, ślina, płyn mózgowo-rdzeniowy), u dorosłych i u dzieci, wykonane w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w ciągu minionych 20 lat.

Tabela 3.1. Wartości biologicznego okresu półtrwania ($t_{0,5}$) [h] niektórych leków wyznaczone na podstawie pomiarów ich stężeń w surowicy krwi lub ich masy wydalonej z moczem (M) u ludzi zdrowych (Z) lub chorych (Ch) [13–19]

Nazwa leku (niezastrzeżona)	Liczba zdrowych lub chorych	Nazwa podanego preparatu	Czas $t_{0,5}$ [h] (± SD)
Amlodipina	Z (16)	Norvasc 10 mg tabl.	25,2 ± 7,7
Gliklazyd	Z (10)	Diabrezide 80 mg tabl.	6,5 ± 1,1
Hydrokortyzonu bursztynian sodowy	Z (10)	Hydrocortison-Rotexmedica 250 mg *i.m.*	0,8 ± 0,3
Indapamid	Z (10)	Tertensif 2,5 mg tabl.	9,5 ± 3,8
Indobufen	Z (20)	Ibustrin 200 mg tabl.	4,5 ± 0,5, R(–) 3,1 ± 0,3, S(+)
		Ibustrin 200 mg *i.m.*	4,6 ± 0,4, R(–) 3,5 ± 0,3, S(+)
Izoniazyd	Z (10)	Rimifon 150 mg tabl.	2,7
Loratadyna	Z (15)	Claritine 10 mg tabl.	4,8 ± 1,3
Losartan	Z (24)	Cozaar 50 mg tabl.	1,8 ± 0,5
6-Merkaptopuryna*	Ch (8), M	Purinethol 50 mg tabl.	1,2 ± 0,2–4,3 ± 1,3
Metotreksat*	Ch (16), 4–9 lat	Methotrexate iniekcje dokanałowe	42,3 ± 6,8
	Ch (12), 10–17 lat		42,4 ± 9,3
Moklobemid	Z (10)	Aurorix 150 mg tabl.	1,2 ± 0,3
Piroksykam	Z (10)	Feldene 10 mg *i.m.*	33,5 ± 6,2
Propylotiouracyl	Z (15)	Propycil 50 mg tabl.	1,4 ± 0,4

* Białaczka limfoblastyczna

3.1.1.1.2. Objętość dystrybucji

Nie ma zależności między pozorną objętością (V_d) i rzeczywistą objętością dystrybucji (V). *Rzeczywista objętość dystrybucji* jest uzależniona od objętości wody znajdującej się w organizmie, która, jak wiadomo, stanowi ok. 50% masy ciała zdrowego człowieka. Woda znajduje się w co najmniej 3 kompartmentach: płynie naczyniowym (krew), płynie pozakomórkowym i płynie wewnątrzkomórkowym. Płyn pozakomórkowy stanowi $^1/_3$ część całej wody organizmu (liczonej łącznie z osoczem). Osocze stanowi ok. 4% masy ciała zdrowego człowieka. Objętość krwi, do której wlicza się także płyn wewnątrzkomórkowy erytrocytów i pozostałych elementów morfotycznych krwi, stanowi 2-krotną wielkość objętości osocza.

Niektóre substancje wielkocząsteczkowe, np. błękit Evansa lub zieleń indocyjaninowa pozostają w krążącym osoczu po wprowadzeniu dożylnym; służą dlatego do pomiaru objętości osocza lub objętości krwi (przy znajomości hematokrytu). Z kolei niektóre jony nieorganiczne (chlorki, bromki) ulegają szybkiej dystrybucji w płynie pozakomórkowym, lecz nie są transportowane przez błony komórkowe, a więc mogą być wykorzystane do wyznaczenia objętości płynów pozakomórkowych, których objętość zwiększa się np. w obrzękach.

Całkowitą objętość wody organizmu można zmierzyć za pomocą ciężkiej wody lub substancji rozpuszczalnych w wodzie i lipidach, nie wiążących się z białkami osocza i tkanek (fenazon). Pozorna objętość dystrybucji tych ostatnich substancji znakujących jest zbliżona do rzeczywistej objętości dystrybucji. Większość leków wiąże się w pewnym stopniu z białkami w przestrzeniach wewnątrznaczyniowych i pozanaczyniowych. Pozorna objętość dystrybucji leków związanych głównie z białkami osocza jest mniejsza od rzeczywistej objętości dystrybucji. Natomiast w odniesieniu do leków związanych w tkankach pozanaczyniowych jest ona większa od rzeczywistej objętości dystrybucji.

Względna objętość dystrybucji leków u człowieka przyjmuje wartości od 0,04 do ponad 20 l/kg. W tym ostatnim przypadku przekracza ona ok. 20-krotnie objętość masy ciała, co potwierdza jej hipotetyczny charakter.

Rzeczywistą (fizjologiczną) objętość dystrybucji można wyrazić następującym wzorem:

$$V = V_B + \frac{f_B}{f_T} \cdot V_T \tag{3.8}$$

gdzie: V_B – objętość krwi,
V_T – objętość płynów pozanaczyniowych (tkankowych),
f_B i f_T – ułamki stężenia wolnego leku odpowiednio we krwi i w płynach pozanaczyniowych [10].

Z powyższego wzoru wynika, że zwykle najmniejsza pozorna objętość dystrybucji leku jest równa objętości krwi. Wartość tę osiąga się wówczas, gdy lek w znacznym stopniu wiąże się z białkami we krwi ($f_B \to 0$), a słabo w przestrzeniach pozanaczyniowych ($f_T \to 1$). Bardzo polarny lek, znajdujący się tylko w układzie krwionośnym ze względu na dużą wartość masy molowej, może wykazywać pozorną objętość dystrybucji równą objętości osocza krwi. Leki rozpuszczalne w lipidach (np. dikumarol), które silnie wiążą się z białkami osocza, a mniej z białkami tkanek pozanaczyniowych ($f_B/f_T < 1$), wykazują pozorną objętość dystrybucji w zakresie między objętością krwi a objętością całej wody organizmu. Wiele leków zasadowych (np. amfetamina) wiąże się głównie w tkankach pozanaczyniowych ($f_B/f_T > 1$), a ich objętość dystrybucji przewyższa objętość całej wody organizmu. Leki, które w ogóle wiążą się w małym stopniu ($f_B = f_T = 1$), mają objętość dystrybucji zbliżoną do objętości całej wody organizmu w odniesieniu do substancji rozpuszczalnych w lipidach (fenazon) lub do objętości przestrzeni pozanaczyniowych w przypadku związków słabo rozpuszczalnych w tłuszczach. Z równania (3.8) wynika liniowa zależność między objętością dystrybucji (V) i ułamkiem wolnego leku we krwi (f_B), jeśli ułamek wolnego leku w przestrzeniach pozanaczyniowych (f_T) jest stały ($f_T = \text{const}$). Jeżeli niektóre choroby, interakcje z innymi lekami lub czynniki genetyczne mają wpływ na wiązanie leku przez białka osocza, a nie wpływają na jego wiązanie w tkankach, to wtedy omawiane równanie jest równaniem linii prostej o wartości przecięcia równej objętości krwi ($V_B = 0{,}075$ l/kg). Czynniki zmniejszające wiązanie leku z białkami osocza powodują zwiększenie objętości dystrybucji tego leku. Objętość dystrybucji można w najprostszy sposób wyznaczyć z przekształconego równania (3.4):

$$V_d = \frac{D_{i.v.}}{C_0} \tag{3.9}$$

gdzie: $D_{i.v.}$ – jednorazowa dawka dożylna
C_0 – stężenie leku we krwi w czasie t_0, które oblicza się przez ekstrapolację z równania (3.6). W celu podkreślenia sposobu obliczenia często wstawia się w tym przypadku indeks „extrapolated" ($V_d = V_{extrapolated}$).

Wzoru tego nie można stosować, jeżeli lek podaje się pozanaczyniowo (doustnie, domięśniowo itp.). Nie ma również zastosowania do modeli innych niż jednokompartmentowy, gdyż otrzymuje się niższą wartość C_0 przez ekstrapolację liniowego odcinka krzywej $\ln C = f(t)$ w modelach dwu- i wielokompartmentowym.

Większe znaczenie ma obliczanie objętości dystrybucji z pola pod krzywą (Area Under the Curve):

$$\mathrm{AUC} = \int_0^\infty C \cdot \mathrm{d}t = \int_0^\infty C_0 \cdot \mathrm{e}^{-\mathrm{K}\cdot t} \cdot \mathrm{d}t = -\frac{C_0}{\mathrm{K}} \cdot \mathrm{e}^{-\mathrm{K}\cdot t}\Big|_0^\infty$$

$$\mathrm{AUC} = \frac{C_0}{\mathrm{K}} \tag{3.10}$$

W powyższych wzorach wartość C zaczerpnięto z równania wykładniczego pierwszego rzędu (3.5). Obecnie do równania (3.10) należy wstawić wyrażenie C_0 otrzymane z przekształcenia algebraicznego równania (3.9):

$$\mathrm{AUC} = \frac{D_{i.v.}}{V_d \cdot \mathrm{K}}$$

Z ostatniego równania wylicza się V_d:

$$V_d = \frac{D_{i.v.}}{\mathrm{K} \cdot \mathrm{AUC}} \tag{3.11}$$

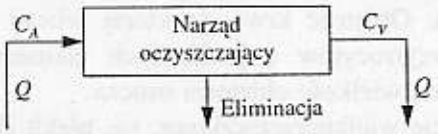
Przy tak obliczonej objętości często wstawia się indeks area ($V_d = V_{area}$) dla podkreślenia sposobu jej obliczenia.

3.1.1.1.3. Klirens ogólnoustrojowy i klirensy narządowe

Wyraz angielski clearance oznacza w języku polskim oczyszczanie. Można by go określić jako współczynnik oczyszczania. Jednakże to ostatnie określenie nie przyjęło się w farmakokinetyce, ponieważ przyjęto wyraz angielski w formie zbliżonej do polskiej wymowy jako klirens. *Klirens* jest parametrem farmakokinetycznym najbardziej powiązanym z anatomią i fizjologią organizmu żywego. Pozwala on przeanalizować eliminację leku z organizmu z punktu widzenia jej mechanizmu.

Rozpatrzmy dobrze perfundowany narząd, który eliminuje lek. Oznacza się szybkość transportu tego leku przez ten narząd jako Q [ml/min], C_A – stężenie leku we krwi tętniczej wpływającej do narządu, C_V – stężenie leku we krwi żylnej opuszczającej narząd. Iloczyn $C_A\,Q$ określa szybkość transportu leku do danego narządu, a iloczyn $C_V\,Q$ – szybkość, z jaką lek opuszcza ten narząd. Szybkość eliminacji określa różnica:

$$C_A\,Q - C_V\,Q = Q(C_A - C_V)$$



Bezwymiarową wielkość (ER – Extraction Ratio), zwaną po polsku *wykładnikiem ekstrakcji* lub chyba lepiej *współczynnikiem ekstrakcji*, wyraża się następująco:

$$\mathrm{ER} = \frac{Q \cdot (C_A - C_V)}{Q \cdot C_A} = \frac{C_A - C_V}{C_A} \tag{3.12}$$

Gdy narząd nie eliminuje leku ($C_A = C_V$), wówczas ER = 0. Przy niemal całkowitej eliminacji (metabolizowaniu) leku przez dany narząd ($C_V \approx 0$) ER = 1. Współczynnik ekstrakcji można również traktować jako *wskaźnik skuteczności oczyszczania krwi* przez dany narząd z danego leku. Wartość np. ER = 0,8 wskazuje, że krew ulega oczyszczeniu z tego leku po przepłynięciu przez dany narząd w 80%. Podążając tą drogą rozumowania można powiedzieć, że klirens (Cl) dla danego narządu można wyrazić iloczynem prędkości przepływu krwi Q i współczynnika ekstrakcji ER:

$$Cl = \frac{Q \cdot (C_A - C_V)}{C_A} = Q \cdot \mathrm{ER} \tag{3.13}$$

Klirens stanowi także stosunek szybkości eliminacji leku, $Q\,(C_A - C_V)$, do jego stężenia we krwi wpływającej do danego narządu, C_A. Ze wzoru powyższego wynika również, że współczynnik ekstrakcji wyraża się również stosunkiem klirensu do prędkości przepływu krwi przez dany narząd:

$$\mathrm{ER} = \frac{Cl}{Q}$$

Zależność tę można wykorzystać do obliczenia różnych klirensów narządowych, np. nerkowego (zwanego moczowym) lub wątrobowego (zwanego żółciowym). Klirens moczowy można wyznaczyć na podstawie pomiaru stężenia niezmetabolizowanego leku w moczu (C_u, mg/ml) w zmierzonej objętości moczu (V_u) w określonym przedziale czasu (Δt) oraz stężenia leku (C_p, mg/ml) w punkcie środkowym przedziału czasu, którego dotyczy zbiórka moczu. Korzysta się w tym przypadku z następującego wzoru:

$$Cl_u = \frac{C_u \cdot \dot{V}_u}{C_p} \tag{3.14}$$

gdzie: $\dot{V}_u$ – szybkość tworzenia moczu, czyli iloraz objętości zebranego moczu [ml] i przedziału czasowego zbierania moczu (Δt, min).

Klirens ten określa się też jako nerkowy i wtedy ma w symbolu indeks r (renal – nerkowy), Cl_r.

Klirens ogólnoustrojowy (Cl_S – total lub systemic clearance) jest sumą poszczególnych klirensów narządowych, które wpływają na eliminację leków. Wyraża się go stosunkiem szybkości eliminacji wprowadzonej masy (X) leku do jego stężenia (C) we krwi lub w osoczu:

$$Cl_S = \frac{dX/dt}{C}$$

Całkując powyższe równanie w przedziale czasu od $t = 0$ do $t = \infty$, uzyskuje się wyrażenie:

$$Cl_S = \frac{\int_0^\infty (dX/dt) \cdot dt}{\int_0^\infty C \cdot dt}$$

Wyrażenie w liczniku odpowiada całkowitej masie wyeliminowanego leku, czyli podanej dożylnie dawce D. Natomiast mianownik równa się polu pod krzywą stężenia leku we krwi lub osoczu jako funkcji czasu (AUC):

$$Cl_S = \frac{D}{\text{AUC}} \tag{3.15}$$

Różnicę klirensu ogólnoustrojowego i nerkowego nazywa się często *klirensem pozanerkowym*. Można założyć, że klirens pozanerkowy jest równy dla niektórych leków klirensowi wątrobowemu (Cl_H). Dotyczy to leków, które są całkowicie metabolizowane w wątrobie, ponieważ ich klirens nerkowy jest na ogół niewielki.

Klirens wątrobowy wyraża się iloczynem prędkości przepływu krwi przez wątrobę (Q_H) i współczynnika ekstrakcji wątrobowej (ER):

$$Cl_H = Q_H \text{ ER}$$

Prędkość przepływu krwi przez wątrobę wynosi u ludzi ok. 1,5 l/min. Maksymalna wartość Cl_H jest równa Q_H (ER = 1). Gdy klirens pozanerkowy przewyższa Q_H, to istnieją wyłącznie lub dodatkowo pozawątrobowe procesy eliminacji (metabolizmu) z wyłączeniem oczywiście nerek. ER maleje ze wzrostem Q. Fenazon jest lekiem, który w płynach ustrojowych występuje w stanie wolnym i ulega całkowitemu metabolizmowi w wątrobie. Z tego powodu klirens ogólnoustrojowy fenazonu u ludzi jest miarą zdolności wątroby do metabolizowania leków. Jest on wskaźnikiem czynności wątroby. Zmienia się pod wpływem niektórych chorób, leków hamujących lub indukujących enzymy w wątrobie oraz pod wpływem czynników, które wpływają na enzymy w mikrosomach wątrobowych. Stwierdzono, że tzw. *wewnętrzny klirens wątrobowy* niektórych leków (przeciwbólowych, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, β-adrenolitycznych) ma wartość przewyższającą Q_H. Zależy on bardzo od Q_H, dlatego mają na niego wpływ choroby serca lub wątroby oraz podanie leków wpływających na krążenie sercowo-naczyniowe. W przypadku leków, które charakteryzują się wysokim współczynnikiem ekstrakcji (propranolol, lidokaina), ma miejsce tzw. *efekt pierwszego przejścia*. Ulegają one znacznemu metabolizmowi po wprowadzeniu doustnym przed osiągnięciem krążenia ogólnoustrojowego. Ułamek dawki doustnej, który osiąga krążenie ogólnoustrojowe F, można wyrazić następująco:

$$F = 1 - \text{ER}$$

AUC dla takiego leku podanego doustnie stanowi tylko część AUC tego leku podanego w tej samej dawce dożylnie, np. stanowi ono $^1/_3$ części, a ER = 0,66. Efekt pierwszego przejścia może też mieć miejsce np. w komórkach nabłonków jelitowych, w płucach itp. Jeżeli metabolizm zachodzi w płucach, to AUC uzyskane po dotętniczym podaniu leku przewyższa AUC po wprowadzeniu dożylnym.

Klirens nerkowy (Cl_r) jest pojęciem bardziej złożonym od klirensu wątrobowego, ponieważ w nerkach lek może ulegać trzem procesom: *filtracji* (przesączaniu kłębuszkowemu), *sekrecji* (wydzielaniu) *kanalikowej* i *resorpcji zwrotnej*:

$$Cl_r = (Cl_{rf} + Cl_{rs})\,(1 - \mathrm{FR})$$

gdzie: Cl_{rf} – część klirensu przypadająca na filtrację kłębuszkową,
Cl_{rs} – część klirensu przypadająca na wydzielanie kanalikowe,
FR – ułamek leku przefiltrowany i wydzielony, lecz ulegający wchłanianiu zwrotnemu (reabsorpcji).

Prędkość filtracji zależy od objętości krwi, która przesącza się w kłębuszku nerkowym i od stężenia wolnego leku we krwi, ponieważ białka osocza, a w konsekwencji lek związany z białkami, nie ulegają przesączaniu. Objętość krwi, która została przesączona, oblicza się na podstawie klirensu kreatyniny (Cl_{kr}), ponieważ kreatynina wydala się wyłącznie przez przesączanie kłębuszkowe. Prawidłowy klirens kreatyniny wynosi 100–130 ml/(min 70 kg) lub 100–130 ml/(min 1,73^2). Jego wartość stanowi więc miarę szybkości przesączania kłębuszkowego (Glomerular Filtration Rate, GFR). Dlatego klirens przesączania kłębuszkowego oblicza się ze wzoru:

$$Cl_{rf} = f_B\, Cl_{kr}$$

gdzie: f_B – ułamek wolnego leku we krwi.

Wydzielanie kanalikowe zależy od powinowactwa leku do białek osocza, będących aktywnymi nośnikami, od prędkości transportu przez błonę kanalika i dyfuzji do miejsc wydzielania.

Większość równań i zależności opiera się na założeniu, że narząd eliminujący stanowi jeden dobrze mieszany kompartment, oraz że krew, a nie osocze stanowi medium perfuzyjne. Tymczasem w większości przypadków oznacza się wiązanie i stężenie leku w osoczu, a nie we krwi. Można dokonać jednak odpowiednich przeliczeń:

$$f_B = \frac{f_P \cdot C_P}{C_B} \tag{3.16}$$

gdzie: f_B i f_P – ułamki wolnego leku kolejno we krwi i w osoczu,
C_B i C_P – stężenia całkowite (ogólne) kolejno we krwi i w osoczu.
C_B można wyliczyć z następującego wzoru:

$$C_B = C_{RBC} \cdot \mathrm{HCT} + C_P \cdot (1 - \mathrm{HCT}) \tag{3.17}$$

gdzie: C_{RBC} – stężenie leku w erytrocytach,
HCT – hematokryt.

Wartości klirensu ogólnoustrojowego podane w piśmiennictwie stanowią przeważnie klirens osocza, a nie klirens krwi dla poszczególnych leków. Z równania (3.16) można wywnioskować, że jeżeli wiązanie leku w osoczu jest zbliżone do wiązania we krwi, to $C_B \equiv C_P$, a klirens osocza (Cl_P) też będzie zbliżony do klirensu krwi (Cl_B). W większości przypadków wiązanie leku w osoczu jest większe niż w erytrocytach (RBC), a więc $C_P > C_B$, a także $\mathrm{AUC}_P > \mathrm{AUC}_B$. Zgodnie ze wzorem (3.15) w tym przypadku $Cl_P < Cl_B$. Z dużo większymi błędami spotykamy się wówczas, gdy wiązanie leku przez erytrocyty przewyższa wiązanie w osoczu. W tych okolicznościach $C_B > C_P$, $\mathrm{AUC}_B > \mathrm{AUC}_P$, a $Cl_P > Cl_B$. Klirens osocza przewyższy w tym przypadku prędkość przepływu krwi w wątrobie. Z dyskusji powyższej wynika, że wszystkie badania farmakokinetyczne powinny uwzględniać parametry odnoszące się do pełnej krwi.

Ze wzorów (3.11) i (3.15) wynika zależność między podstawowymi parametrami farmakokinetycznymi:

$$V_d = \frac{Cl_S}{\mathrm{K}} \tag{3.18}$$

Ze wzoru tego wynika, że *stałą szybkości eliminacji leku* można uważać za ułamek objętości dystrybucji, z której lek jest eliminowany w jednostce czasu [20]. Ponadto biologiczny okres półtrwania jest powiązany z powyższymi parametrami farmakokinetycznymi w następujący sposób, po wstawieniu do powyższego wzoru wyrażenia (3.7):

$$t_{0,5} = \frac{0{,}693}{\mathrm{K}} = \frac{0{,}693 \cdot V_d}{Cl_S} \tag{3.19}$$

Ze wzoru tego wynika długi biologiczny okres półtrwania leków (tygodnie lub miesiące), które mają mały klirens i dużą wartość objętości dystrybucji (kwas walproinowy, warfaryna, fenylbutazon, fenobarbital, digitoksyna i inne). Detoksykacja chorego, który uległby zatruciu takim lekiem byłaby bardzo wolna.

Zadanie

Królikowi rasy mieszanej o masie ciała 4,0 kg podano dożylnie roztwór izotoniczny, zawierający 250 mg soli lizynowej ibuprofenu, za pomocą cewnika umieszczonego w żyle brzegowej ucha królika. Następnie pobierano przez ten cewnik próbki krwi, w odpowiednich przedziałach czasowych, w których oznaczono stężenie metodą chromatografii gazowej w przeliczeniu na wolny ibuprofen. Uzyskane wyniki przedstawiono w tab. 3.2. Narysować odpowiednie wykresy i obliczyć parametry farmakokinetyczne (K, $t_{0,5}$, V_d i Cl_S).

Tabela 3.2. Stężenia ibuprofenu w osoczu krwi królika (C) [mg/l] oznaczone w różnym czasie (t) [h] po podaniu jednorazowej dawki dożylnej soli lizynowej ibuprofenu (250 mg) [19]

t	0,083	0,167	0,250	0,367	0,533	0,667	0,833	1,000	1,330	1,420	1,500
C	217,9	169,3	118,9	102,9	74,7	55,1	36,2	22,8	16,1	9,1	7,3

Rozwiązanie. Dostępne są różne programy komputerowe do obliczeń parametrów farmakokinetycznych. Jednym z nich jest TopFit 2.0 [16]. Wybieramy w tym programie model jednokompartmentowy z jednorazową dawką dożylną 146,3 mg w przeliczeniu na wolny ibuprofen. Stężenie początkowe jest wyliczane przez komputer metodą iteracji. Uzyskuje się następujące wyniki, które podano w tab. 3.3 wraz z różnicą wyników stężeń oznaczonych doświadczalnie i obliczonych przez program komputerowy.

Tabela 3.3. Wyniki przypasowania stężeń ibuprofenu w surowicy krwi królika [mg/l] do modelu jednokompartmentowego za pomocą programu komputerowego TopFit 2.0

Czas [h]	Wartości mierzone	Wartości obliczone	Różnica [%]
0,083	217,9	208	4,56
0,167	169,3	169	0,0
0,250	118,9	138	−16,4
0,367	102,9	104	−1,17
0,533	74,7	69,5	6,99
0,667	55,1	50,1	9,03
0,833	36,2	33,4	7,6
1,000	22,8	22,3	2,33
1,330	16,1	9,97	38,1
1,420	9,1	8,0	12,1
1,500	7,3	6,59	9,78

Zastosowany program TopFit oblicza poznane dotychczas parametry farmakokinetyczne: K = 2,44/h, $t_{0,5}$ = 0,284 h, V_d = 0,608 l i Cl_S = 24,7 ml/min oraz C_0 = 240 mg/l. W związku z powyższym równania (3.5) i (3.6) w zastosowaniu do omawianego przykładu przedstawiają się następująco:

$$C = 240 \cdot e^{-2,44 \cdot t}$$

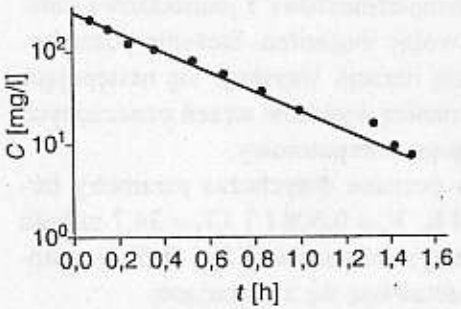
$$\ln C = \ln 240 - 2,44 \cdot t$$

Oczywiście obliczenia powyższych parametrów są dokonywane z podanych wyżej wzorów: $t_{0,5}$ = 0,693/2,44 = 0,284 h (3.7); V_d = 146,3/240 = = 0,610 l (3.9); do obliczenia Cl_S ze wzoru (3.15) niezbędna jest znajomość AUC, którą wymieniony program także wylicza (AUC = 98,7 mg/l h), Cl_S = = 146,3/98,7 = 1,48 l/h = 24,67 ml/min.

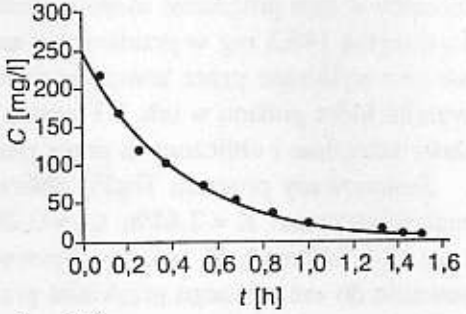
Bez programu TopFit 2.0 do obliczenia stałej szybkości K i C_0 można także posłużyć się metodą najmniejszych kwadratów, sprawdzając najpierw metodą Kołmogorowa-Smirnowa rozkład normalny wyników zawartych w tab. 3.2, a następnie posługując się np. programem Excel. W tym celu na arkusz kalkulacyjny wprowadza się wartości t (zmienna niezależna x) i C, podane w tab. 3.2. Następnie oblicza się ln C, które stanowią w obliczeniach wartości zmiennej zależnej y. W narzędziach wybiera się analizę danych, a wśród nich regresję.

Wśród otrzymanych obliczeń najbardziej interesują nas współczynnik kierunkowy prostej a = −2,252326 i wartość przecięcia b = 5,481601. Wartość a po zmianie znaku stanowi ogólną stałą szybkości eliminacji K = 2,252 ± 0,078/h, a b = ln C_0 = 5,481601. Z wartości b oblicza się stężenie początkowe ibuprofenu w surowicy krwi królika C_0 = 240,2 ± 1,1 mg/l. Podane są też w obliczeniach m.in. odchylenia standardowe wartości a i b, które podano powyżej. Otrzymaną prostą ln C = f(t), wykreśloną za pomocą programu TopFit 2,0, przedstawiono na ryc. 3.1.

Otrzymana linia prosta jest charakterystyczna dla modelu jednokompartmentowego w przypadku podania jednorazowej dawki dożylnej, wówczas gdy proces (procesy) eliminacji leku z krwi jest pierwszego rzędu. Zależność tę można przedstawić także jako funkcję wykładniczą (ryc. 3.2).



Ryc. 3.1



Ryc. 3.2

Ryc. 3.1. Półlogarytmiczny wykres zależności stężenia ibuprofenu (C) we krwi królika jako funkcja czasu (t), po podaniu jednorazowej dawki dożylnej, zgodnie z równaniem $\ln C = \ln 240{,}2 - 2{,}25\,t$, otrzymany za pomocą programu komputerowego TopFit 2.0.

Ryc. 3.2. Wykres zależności stężenia ibuprofenu (C) we krwi królika od czasu (t) zgodnie z równaniem $C = 240{,}2\,e^{-2{,}25\,t}$, po podaniu jednorazowej dawki dożylnej, otrzymany za pomocą programu komputerowego TopFit 2.0.

Widzimy, że wyniki otrzymane za pomocą programów TopFit i Excel są zgodne w granicach dopuszczalnego błędu, np. K i C_0 wynoszą kolejno: 2,44; 2,25/h i 240; 240,2 mg/l.

3.1.2. Masa (ilość) leku w moczu jako funkcja czasu

Wszystkie parametry farmakokinetyczne modelu jednokompartmentowego, z wyjątkiem objętości dystrybucji, można obliczyć z pomiarów masy leku wydalonego z moczem w postaci niezmienionej. Zgodnie z modelem jednokompartmentowym:

$$X \xrightarrow{k_e} X_u$$

Ograniczając rozważania do sytuacji, w której niezmieniony lek jest wydalany wyłącznie przez nerki, można napisać, że $K = k_e$. Szybkość zaniku leku we krwi równa się szybkości jego kumulacji w moczu:

$$-\frac{dX}{dt} = \frac{dX_u}{dt} = k_e \cdot X$$

Zamiast X można wstawić poprzednio wyprowadzone równanie wykładnicze (3.3) przy założeniu, że $K = k_e$:

$$\frac{dX_u}{dt} = k_e \cdot X_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

Całkowita masa leku wydalonego do moczu zwiększa się z czasem, aby po nieskończenie długim czasie osiągnąć wartość graniczną X_{u_∞}, przy czym w tym przypadku:

$$X_0 = X_{u_\infty}$$

Wobec tego

$$\frac{dX_u}{dt} = k_e \cdot X_{u_\infty} \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

Otrzymane równanie mnoży się przez dt, a następnie całkuje:

$$\int_0^{X_u} dX_u = k_e X_{u_\infty} \int_0^t e^{-k_e \cdot t} \cdot dt$$

Całkę po prawej stronie rozwiązuje się przez podstawienie:

$$-k_e t = z, \quad dt = -\frac{1}{k_e} \cdot dz$$

$$X_u = k_e \cdot X_{u_\infty} \cdot \left(-\frac{1}{k_e}\right) \cdot \int_0^t e^z \cdot dz$$

$$X_u = -X_{u_\infty}\,(e^{-k_e \cdot t} - 1)$$

Ostatecznie:

$$X_u = -X_{u_\infty}\,(1 - e^{-k_e \cdot t}) \qquad (3.20)$$

Równanie to opisuje rosnącą funkcję wykładniczą masy leku kumulującego się w moczu wraz ze zwiększeniem czasu (ryc. 3.4). Równanie to można doprowadzić po zlogarytmowaniu do następującego równania linii prostej:

$$X_u = X_{u_\infty} - X_{u_\infty} \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$X_{u_\infty} - X_u = X_{u_\infty} \cdot e^{-k_e \cdot t} \qquad (3.21)$$

$$\ln (X_{u_\infty} - X_u) = \ln X_{u_\infty} - k_e \cdot t$$

Z logarytmicznej postaci równania (3.21) wynika zależność liniowa $\ln (X_{u_\infty} - X_u)$ od czasu (ryc. 3.3). Współczynnik kierunkowy otrzymanej prostej $a = -k_e$, a więc otrzymuje się z niego po zmianie znaku na przeciwny stałą szybkości eliminacji leku przez nerki z moczem. Stała ta jest równa ogólnej stałej szybkości eliminacji leku z organizmu K tylko w tym przypadku, w którym nerki są jedyną drogą eliminacji leku z organizmu, co stanowiło założenie również w omawianym modelu. Należy jednak pamiętać, że zależność liniowa dotyczy różnicy całkowitej masy leku wyeliminowanej z moczem w czasie t_∞ i wydalonej w czasie t, a nie różnicy jego stężeń, o czym początkujący badacze zapominają. Masę leku wydaloną z moczem X_u oblicza się, dokonując zbiórki moczu w określonych przedziałach czasowych, pomiaru objętości oddanego moczu V_i i stężenia leku C_{u_i} w tych zebranych objętościach moczu:

$$X_u = \sum_{i=1}^{i=n} C_{u_i} \cdot V_i$$

W czasie $t = t_1$ $\quad X_{u_1} = C_{u_1} \cdot V_1$

W czasie $t = t_2$ $\quad X_{u_2} = C_{u_1} \cdot V_1 + C_{u_2} \cdot V_2$

W czasie $t = t_n$ $\quad X_{u_n} = C_{u_1} \cdot V_1 + C_{u_2} \cdot V_2 + \ldots + C_{u_n} \cdot V_n$

Zgodnie z półlogarytmiczną postacią równania (3.21) wartość przecięcia tego równania $b = \ln X_{u_\infty}$. Z tej wartości obliczy się dawkę podanego dożylnie leku $D_{i.v.}$, jeżeli lek jest eliminowany wyłącznie przez nerki i mocz był zbierany dostatecznie długo, tj. do czasu t_∞

$$X_{u_\infty} = e^b = X_0 = D_{i.v.}$$

Zadanie

Chory na chłoniaka złośliwego (61 lat, masa ciała 72 kg) otrzymywał jednorazową dawkę dożylną metotreksatu (35 mg). W zebranych w ciągu ok. 45 h próbkach moczu, w odpowiednich przedziałach czasowych, oznaczono

Tabela 3.4. Wyniki pomiarów stężenia i masy metotreksatu wyeliminowanego z moczem chorego oraz objętości oddanych próbek moczu w czasie ok. 45 h [32]

Czas oddania moczu [h]	Objętość moczu [l]	Stężenie metotreksatu [mg/l]	Sumaryczna masa metotreksatu X_u [mg]	$X_{u_\infty} - X_u$ [mg]
2,25	0,115	104,525	12,0205	13,0774
4,83	0,169	35,447	18,0112	7,0867
8,5	0,240	13,815	21,3269	3,7710
13,5	0,381	4,181	22,9199	2,1780
19,0	0,383	1,799	23,6092	1,4887
23,0	0,155	4,453	24,2995	0,7984
25,0	0,153	1,272	24,4942	0,6037
28,83	0,201	1,054	24,7061	0,3918
34,0	0,287	0,693	24,9050	0,1929
42,0	0,397	0,370	25,0522	0,0457
44,75	0,132	0,346	25,0979	–

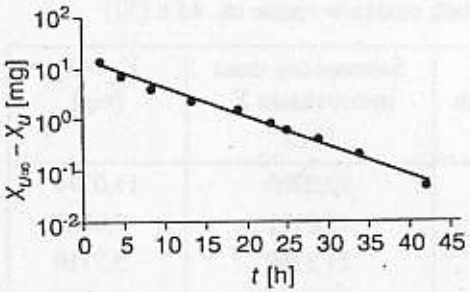
stężenie metotreksatu, które przeliczono na masę, znając objętość oddanego moczu (tab. 3.4). Obliczyć stałą szybkości eliminacji, biologiczny okres półtrwania i ułamek dawki metotreksatu wyeliminowany z moczem.

R o z w i ą z a n i e. Do obliczeń można zastosować program komputerowy TopFit oraz np. Excel. W celu przygotowania zależności półlogarytmicznej zgodnie z równaniem (3.21) najlepiej posłużyć się w programie TopFit modelem niekompartmentowym, w którym istnieje opcja takich obliczeń. Na ryc. 3.3 przedstawiono tę zależność wykreśloną za pomocą programu TopFit.

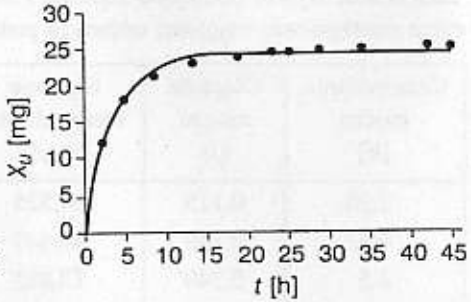
Zależność ta jest liniowa, charakterystyczna dla procesów pierwszego rzędu, gdyż kumulowane ilości eliminowanego leku z moczem stanowią rosnącą funkcję wykładniczą zgodnie z równaniem wykładniczym (3.20) (ryc. 3.4). Program TopFit podaje dla tego przykładu wartość $k_e = 0{,}131/h$ oraz $t_{0,5} = 5{,}28$ h. Oczywiście wartość stałej szybkości stanowi współczynnik kierunkowy równania (3.21). Natomiast biologiczny okres półtrwania został wyliczony ze wzoru (3.7). Podobne wyniki można uzyskać w programie Excel.

Uzyskuje się w tym programie następujące równanie linii prostej:

$$\ln (X_{u_\infty} - X_u) = 2{,}7003 - 0{,}1312 \cdot t \text{ (ryc. 3.5)}$$



Ryc. 3.3



Ryc. 3.4

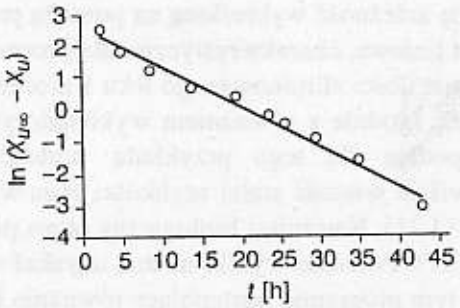
Ryc. 3.3. Wykres zależności $\ln(X_{u\infty} - X_u) = f(t)$ dla eliminacji metotreksatu z moczem wykreślony w programie TopFit na podstawie wyników podanych w tab. 3.4.

Ryc. 3.4. Wykres zależności kumulowanej masy metotreksatu (X_u) wydalonego z moczem od czasu (t) uzyskany metodą programu TopFit.

Wynika z niego, że stała szybkości eliminacji metotreksatu z moczem u badanego chorego wynosi $k_e = 0{,}1312/h$, a jego biologiczny okres półtrwania:

$$t_{0,5} = \frac{0{,}693}{0{,}1312} = 5{,}3\ \text{h}$$

Ułamek wyeliminowanego metotreksatu z moczem w stosunku do wprowadzonej dożylnie dawki oblicza się ze wzoru:



Ryc. 3.5. Wykres zależności $\ln(X_{u\infty} - X_u) = f(t)$ dla eliminacji metotreksatu z moczem wykreślony w programie Excel na podstawie wyników podanych w tab. 3.4, zgodnie z równaniem $\ln(X_{u\infty} - X_u) = 2{,}7003 - 0{,}1312 \cdot t$.

$$f = \frac{X_{u\infty}}{X_0} = \frac{24{,}5}{35} \cdot 100\% = 70\%$$

Wyniki uzyskane metodą TopFit i Excel są takie same.

3.2. Jednorazowa dawka pozanaczyniowa

3.2.1. Masa (stężenie) leku we krwi jako funkcja czasu

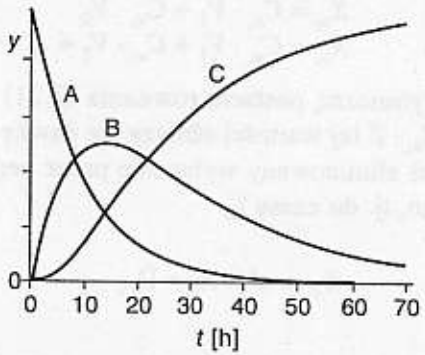
W przypadku pozanaczyniowego podania leku można przyjąć następujący otwarty model jednokompartmentowy:

$$X_D \xrightarrow{k_a} X \xrightarrow{k_e} X_u$$

gdzie: X_D – masa (ilość) leku w żołądku (mięśniu, jelicie grubym itp.),
k_a – stała szybkości pierwszego rzędu wchłaniania leku (absorpcji) do krwi.

Zamierzamy znaleźć wzory na X_D, X i X_u jako funkcje czasu w powyższym modelu (ryc. 3.6). W tym celu piszemy odpowiednie równania różniczkowe:

$$-\frac{dX_D}{dt} = k_a \cdot X_D \tag{3.22}$$



Ryc. 3.6. Krzywe zmian stężeń leku w organizmie (y) w czasie (t) po pozanaczyniowym podaniu jednorazowej dawki w modelu jednokompartmentowym: A – stężenie leku w żołądku (C_D) jako funkcja czasu, B – stężenie leku we krwi (C) jako funkcja czasu, C – kumulowana ilość leku w moczu (X_u) jako funkcja czasu.

$$\frac{dX}{dt} = k_a \cdot X_D - k_e \cdot X; \quad k_a \cdot X_D = \frac{dX}{dt} + k_e \cdot X \tag{3.23}$$

$$\frac{dX_a}{dt} = k_e \cdot X \tag{3.24}$$

Ilość leku w żołądku znajduje się w zwykły sposób dla procesów pierwszego rzędu z równania (3.22), uzyskując podobne równanie do (3.3):

$$X_D = X_{D_0} \cdot e^{-k_a \cdot t} \tag{3.25}$$

W celu znalezienia wyrażenia na X, różniczkuje się równanie (3.23) ponownie względem czasu t:

$$\frac{d^2X}{dt^2} = k_a \cdot \frac{dX_D}{dt} - k_e \cdot \frac{dX}{dt}$$

Do powyższego równania wstawia się równanie (3.22) i przenosi wyrazy na lewą stronę:

$$\frac{d^2X}{dt^2} + k_e \cdot \frac{dX}{dt} + k_a \cdot k_a \cdot X_D = 0$$

Teraz wstawia się odpowiednie równanie na $k_a X_D$ z równania (3.23):

$$\frac{d^2X}{dt^2} + k_e \cdot \frac{dX}{dt} + k_a \cdot \left(\frac{dX}{dt} + k_e \cdot X\right) = 0$$

$$\frac{d^2X}{dt^2} + (k_a + k_e) \cdot \frac{dX}{dt} + k_a \cdot k_e \cdot X = 0 \tag{3.26}$$

Otrzymano równanie różniczkowe drugiego rzędu o stałych współczynnikach $a = 1$, $b = k_a + k_e$ i $c = k_a k_e$. Rozwiązaniem tego równania, a więc jego całką, jest następujące wyrażenie:

$$X = C_1 \cdot e^{r_1 \cdot t} + C_2 \cdot e^{r_2 \cdot t} \tag{3.27}$$

gdzie: C_1 i C_2 – stałe całkowania, które znajduje się z warunków początkowych,
r_1 i r_2 – oblicza się jako pierwiastki następującego równania kwadratowego:

$$r^2 + (k_a + k_e) \cdot r + k_a \cdot k_e = 0 \tag{3.28}$$

Rozwiązywane równanie różniczkowe (3.26) można także napisać w postaci:

$$aX'' + bX' + cX = 0$$

$$X = e^{r \cdot t}$$

gdzie: $X' = r \cdot e^{r \cdot t}$
$X'' = r^2 \cdot e^{r \cdot t}$

Z równania kwadratowego (3.28) znajduje się Δ i pierwiastki r_1 i r_2.

$$\Delta = b^2 - 4 \cdot a \cdot c$$

$$\Delta = (k_a + k_e)^2 - 4 \cdot k_a \cdot k_e = (k_a - k_e)^2 \tag{3.29}$$

$$r_1 = \frac{-b + \sqrt{\Delta}}{2 \cdot a}$$

$$r_1 = \frac{-k_a - k_e + k_a - k_e}{2} = -k_e \tag{3.30}$$

$$r_2 = \frac{-b - \sqrt{\Delta}}{2 \cdot a}$$

$$r_2 = \frac{-k_a - k_e - k_a + k_e}{2} = -k_a \tag{3.31}$$

Stałe całkowania w równaniu (3.27) znajduje się z warunków początkowych. W czasie $t = 0$, $X = X_0 = 0$. Wobec tego:

$$C_1 + C_2 = 0$$

Ponadto pochodna z równania (3.23) upraszcza się do:

$$\left.\frac{dX}{dt}\right|_{t=0} = k_a \cdot X_{D_0}$$

Powyższą pochodną można także obliczyć w następujący sposób:

$$X' = (C_1 \cdot e^{-k_e \cdot t} + C_2 \cdot e^{-k_a \cdot t})'$$

Oblicza się ją jako sumę pochodnych w następujący sposób przez podstawienie:

$$u = -k_e t$$

$$\frac{du}{dt} = -k_e$$

$$\frac{dX}{du} = -C_1 \cdot e^{u}$$

$$\frac{dX}{du} \cdot \frac{du}{dt} = -k_e \cdot C_1 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

Ostatecznie:

$$\frac{dX}{dt} = -k_e \cdot C_1 \cdot e^{-k_e \cdot t} - k_a \cdot C_2 \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

Pochodna powyższa w czasie $t = 0$ wynosi:

$$\left.\frac{dX}{dt}\right|_{t=0} = -k_e \cdot C_1 - k_a \cdot C_2$$

Otrzymano więc następujący układ równań z dwiema niewiadomymi:

$$\begin{cases} C_1 + C_2 = 0 \\ k_a \cdot X_{D_0} = -k_e \cdot C_1 - k_a \cdot C_2 \end{cases}$$

$$C_1 = -C_2$$

$$k_a X_{D_0} = k_e C_2 - k_a C_2 = C_2(k_e - k_a)$$

$$C_2 = \frac{k_a \cdot X_{D_0}}{k_e - k_a}$$

$$C_1 = -\frac{k_a \cdot X_{D_0}}{k_e - k_a}$$

Po wstawieniu otrzymanych stałych do równania (3.27) otrzymuje się ostateczny wzór na X jako funkcję czasu:

$$X = -\frac{k_a \cdot X_{D_0}}{k_e - k_a} \cdot e^{-k_e \cdot t} + \frac{k_a \cdot X_{D_0}}{k_e - k_a} \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

$$X = \frac{k_a \cdot X_{D_0}}{k_a - k_e} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

Po podzieleniu przez V_d uzyskuje się *wzór Batemana* na stężenie leku we krwi C:

$$C = \frac{k_a \cdot X_{D_0}}{V_d \cdot (k_a - k_e)} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \tag{3.32}$$

Powyższe równanie dotyczy sytuacji, w której wprowadzona do organizmu dawka leku ulega całkowitemu wchłonięciu do krwi, tzn. że ułamek wchłoniętej dawki $F = 1$. Gdy ten warunek nie jest spełniony, to wtedy do równania (3.32) należy wprowadzić F:

$$C = \frac{k_a \cdot F \cdot X_{D_0}}{k_a - k_e} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

W równaniu Batemana wartości C_1 i C_2 różnią się tylko znakiem. Jeżeli różnica ta dotyczy także ich bezwzględnej wartości, to przyjmują one wartości nazwane A i B, a równanie (3.32) przyjmuje postać:

$$C = B \cdot e^{-k_e \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

$$(C)' = (B \cdot e^{-k_e \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t})' \tag{3.33}$$

$$(C)' = -B \cdot k_e \cdot e^{-k_e \cdot t} + A \cdot k_a \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

Z powyższego równania wyprowadza się wzór na $t_{maks.}$. W tym celu różniczkuje się najpierw to równanie względem czasu [21]:

W chwili $t_{maks.}$, $C = C_{maks.}$, a $(C)' = 0$

$$0 = -B \cdot k_e \cdot e^{-k_e \cdot t_{maks.}} + A \cdot k_a \cdot e^{-k_a \cdot t_{maks.}}$$

$$B \cdot k_e \cdot e^{-k_e \cdot t_{maks.}} = A \cdot k_a \cdot e^{-k_a \cdot t_{maks.}}$$

$$\ln A \cdot k_a - \ln B \cdot k_e = k_a \cdot t_{maks.} - k_e \cdot t_{maks.}$$

$$t_{maks.} \cdot (k_a - k_e) = \ln \frac{A \cdot k_a}{B \cdot k_e}$$

$$t_{maks.}^{A \neq B} = \ln (A \cdot k_a / B \cdot k_e)/(k_a - k_e) \qquad (3.34)$$

Jeżeli w równaniu (3.33) obowiązuje zależność, że $A = B$, a równanie (3.33) staje się równaniem Batemana (3.32), to wzór na $t_{maks.}$ ma uproszczoną postać:

$$t_{maks.}^{A = B} = \ln (k_a/k_e)/(k_a - k_e) \qquad (3.35)$$

Ze wzoru (3.33) można wyprowadzić wyrażenie na t_{lag}, bo w tym czasie stężenie $C = 0$:

$$0 = B \cdot e^{-k_e \cdot t_{lag}} - A \cdot e^{-k_a \cdot t_{lag}}$$

$$\ln A - k_a \cdot t_{lag} = \ln B - k_e \cdot t_{lag}$$

$$\ln (A/B) = t_{lag} \cdot (k_a - k_e)$$

Ostatecznie

$$t_{lag} = \ln (A/B)/(k_a - k_e) \qquad (3.36)$$

Do równania (3.34) można wprowadzić równania (3.35) i (3.36):

$$t_{maks.}^{A \neq B} = \ln (A/B)/(k_a - k_e) + \ln (k_a/k_e)/(k_a - k_e)$$

Ostatecznie [21]:

$$t_{maks.}^{A \neq B} = t_{lag} + t_{maks.}^{A = B} \qquad (3.37)$$

Znając $t_{maks.}$ można ze wzoru (3.33) wyliczyć $C_{maks.}$:

$$C_{maks.} = B \cdot e^{-k_e \cdot t_{maks.}} - A \cdot e^{-k_a \cdot t_{maks.}} \qquad (3.38)$$

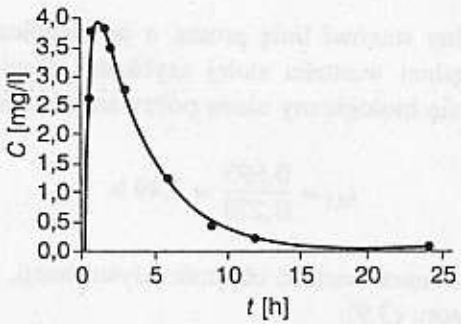
Zadanie

Zdrowy ochotnik w wieku 34 lat, o masie ciała 78 kg, przyjął jednorazową dawkę doustną, w postaci tabletki, 100 mg nimesulidu. Od tego ochotnika pobierano próbki krwi w ciągu 24 h i oznaczono w otrzymanej surowicy stężenie nimesulidu metodą HPLC. Wyniki przedstawiono w tab. 3.5. Obliczyć stałe szybkości pierwszego rzędu k_a i k_e, C_0, AUC, objętość dystrybucji, klirens, $C_{maks.}$ i $t_{maks.}$.

Tabela 3.5. Stężenie nimesulidu w surowicy krwi ochotnika (C) [mg/l] oznaczone w różnym czasie t [h], po podaniu jednorazowej dawki doustnej (tabl. 100 mg)

t	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	6,0	9,0	12,0	24,0
C	2,60	3,95	3,88	3,55	2,83	1,27	0,44	0,17	0,05

R o z w i ą z a n i e. Wymagane obliczenia oraz sporządzenie odpowiednich wykresów można wykonać automatycznie za pomocą programu TopFit. W tym celu należy jedynie wprowadzić do odpowiedniej tabeli programu dane z powyższej tab. 3.5. Pozostałe dane, które należy wprowadzić do programu, to: matryca (surowica), sposób podania leku (absorpcja, tabletka, doustnie), model jednokompartmentowy. Program ma opcję wyboru modelu za pomocą odpowiednich testów statystycznych. W tym przypadku wskazują one na model jednokompartmentowy. Następnie poleca się dopasowanie wyników do powyższego modelu metodą iteracji. Uzyskuje się na ekranie odpowiednie wykresy i obliczenia parametrów farmakokinetycznych, które można wydrukować. Otrzymuje się wykres C jako funkcję czasu zgodnie z równaniem (3.32) i (3.33) (ryc. 3.7). Widać, że funkcja ta stanowi krzywą dwuwy-



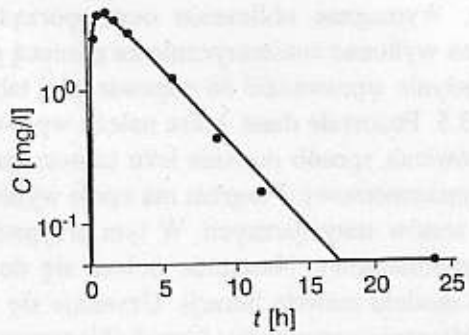
Ryc. 3.7. Wykres zależności stężenia nimesulidu (C) w surowicy krwi zdrowego ochotnika jako funkcja czasu (t) po podaniu jednorazowej dawki doustnej tego leku w postaci tabletki w modelu jednokompartmentowym, uzyskany w programie TopFit.

kładniczą zgodnie z równaniem Batemana (3.33). Należy jednak dodać, że program TopFit postuluje okres opóźnienia wchłaniania, który w tym przypadku wynosi $t_{lag} = 0{,}188$ h. W związku z tym w równaniu (3.33) należy go uwzględnić:

$$C = B \cdot e^{-k_e \cdot (t - t_{lag})} - A \cdot e^{-k_a \cdot (t - t_{lag})} \qquad (3.39)$$

gdzie: A i B – wartości stężeń w surowicy w czasie $t = 0$ h dla fazy kolejno szybkiej i wolnej dyspozycji nimesulidu w organizmie.

Można w tym programie zastosować opcje przedstawienia wykresu półlogarytmicznego powyższej funkcji (ryc. 3.8).



Ryc. 3.8. Półlogarytmiczny wykres zależności stężenia nimesulidu (C) w surowicy krwi zdrowego ochotnika jako funkcja czasu (t) po podaniu jednorazowej dawki doustnej tego leku (100 mg) w postaci tabletki, uzyskany w programie TopFit.

Odcinek terminalny stanowi linię prostą, a jej współczynnik kierunkowy równa się bezwzględnej wartości stałej szybkości eliminacji $k_e = 0{,}279$/h. Z tej stałej wyliczy się biologiczny okres półtrwania (wzór (3.7)):

$$t_{0,5} = \frac{0{,}693}{0{,}279} = 2{,}49 \text{ h}$$

Otrzymuje się również wartość objętości dystrybucji, która w programie obliczana jest ze wzoru (3.9):

$$V_d = \frac{D_{i.v.}}{C_0} = \frac{100 \text{ mg}}{5{,}35 \text{ mg/l}} = 18{,}7 \text{ l}$$

Wartość $C_0 = B = 5{,}35$ mg/l, czyli jest to wartość przecięcia dla fazy terminalnej (eliminacji) krzywej przedstawionej na ryc. 3.8. Można ją też wyliczyć metodą najmniejszych kwadratów. Klirens ogólnoustrojowy liczony jest w omawianym programie ze wzoru (3.15):

$$Cl_S = \frac{D_{i.v.}}{\text{AUC}} = \frac{100 \text{ mg}}{19{,}2 \text{ (mg/l)} \cdot h} = 5{,}2083 \frac{\text{l}}{\text{h}} = 86{,}81 \text{ ml/min}$$

Wartość AUC jest liczona w programie automatycznie. Klirens można również wyliczyć ze wzoru (3.18):

$$Cl_S = V_d \cdot k_e = 18{,}71 \cdot 0{,}279/\text{h} = 5{,}2173 \text{ l/h} = 86{,}96 \text{ ml/min}$$

Program podaje również stałą szybkości wchłaniania, która wynosi $k_a = 2{,}29$/h. Nie podaje natomiast wartości przecięcia fazy szybkiej A. Ponadto w programie wyliczone są również wartości $t_{maks.}$ i $C_{maks.}$. Wartość $t_{maks.}$ jest obliczana w programie TopFit ze wzoru (3.37):

$$t_{maks.} = 0{,}188 + \ln(2{,}29/0{,}279)/(2{,}29 - 0{,}279) = 1{,}23 \text{ h}$$

gdzie: $t_{lag} = 0{,}188$ h obliczany jest według stosowanego modelu.

Można go również odczytać z ryc. 3.7. Natomiast wartość $C_{maks.} = 4$ mg/l odpowiada wartości y dla obliczonego czasu $t_{maks.}$. Można ją także wyliczyć ze wzoru (3.34), ale nie znamy wartości A. Wartość tę można jednak obliczyć, np. ze wzoru (3.36):

$$A = e^{[\ln B + t_{lag} \cdot (k_a - k_e)]}$$

$$A = e^{[\ln 5{,}35 + 0{,}188 \cdot (2{,}29 - 0{,}279)]} = 7{,}81 \text{ mg/l}$$

Obecnie można już napisać równanie (3.39) opisujące przebieg funkcji zilustrowanej na ryc. 3.7:

$$C = 5{,}35 \cdot e^{-0{,}279 \cdot (t - 0{,}188)} + 7{,}81 \cdot e^{-2{,}29 \cdot (t - 0{,}188)}$$

W programie obliczany jest również czas MRT (średni czas przebywania leku w organizmie), który będzie omówiony w rozdziale 8. Oblicza się go dla tego modelu z odwrotności stałej szybkości eliminacji:

$$\text{MRT} = 1/0{,}279 = 3{,}59 \text{ h}$$

Nazywa się go również tzw. dyspozycyjnym czasem MRT, ponieważ dotyczy fazy dystrybucji i eliminacji leku w organizmie.

3.2.2. Masa (ilość) leku w moczu jako funkcja czasu

Znając wartości X_D i X łatwo dochodzi się do wzoru na X_u:

$$X_u = X_{D_0} - X_D - X$$

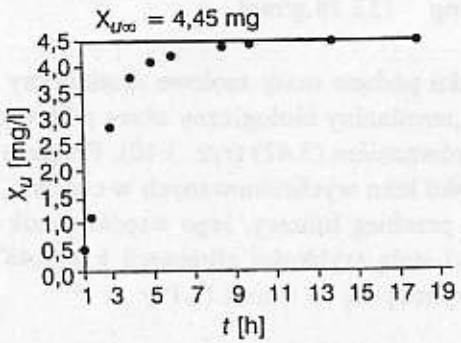
Do tego równania wstawia się ostatnio wyprowadzone wyrażenie na X i poprzednio wyprowadzony wzór na X_D:

$$X_u = X_{D_0} - X_{D_0} \cdot e^{-k_a \cdot t} - \frac{X_{D_0} \cdot k_a}{k_a - k_e} \left(e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}\right)$$

$$X_u = X_{D_0} \left\{ 1 + \frac{1}{k_a - k_e} \cdot \left[k_a \cdot \left(e^{-k_a \cdot t} - e^{-k_e \cdot t}\right) - (k_a - k_e) \cdot e^{-k_a \cdot t} \right] \right\}$$

$$X_u = X_{D_0} \left[1 + \frac{1}{k_a - k_e} \cdot \left(k_e \cdot e^{-k_a \cdot t} - k_a \cdot e^{-k_e \cdot t}\right) \right] \tag{3.40}$$

W ten sposób znaleziono równania na nieliniowe funkcje dla $C_D = f(t)$ (równanie (3.25) po podzieleniu przez objętość dystrybucji), $C = f(t)$ (równanie (3.32)) i dla $X_u = f(t)$ (równanie (3.40), które zilustrowano na ryc. 3.9.



Ryc. 3.9. Wykres zależności kumulowanej masy 6-MP (X_u) wydalonej z moczem chorego od czasu (t) uzyskany metodą TopFit.

Jeżeli lek ulega szybkiemu wchłonięciu $\left(\frac{k_a}{k_e} \geqslant 10\right)$, to:

$$X_D \to 0 \text{ i } \left(\frac{1}{e}\right)^{k_a \cdot t} \to 0 \text{ a } X_u = X_{D_0} - X$$

Równanie (3.40) przyjmuje wtedy uproszczoną postać, w której jednak uwzględniono ułamek wchłoniętej dawki F:

$$X_u = X_{D_0} \cdot F \left(1 - \frac{k_a}{k_a - k_e} \cdot e^{-k_e \cdot t}\right) \tag{3.41}$$

Jeżeli maksymalną masę wyeliminowaną z moczem w czasie wystarczająco długim t_∞ oznaczy się symbolem $X_{u_\infty} = X_{D_0} \cdot F \cdot f_u$, to powyższe równanie można po zlogarytmowaniu doprowadzić do równania linii prostej (ryc. 3.10):

$$X_{u_\infty} - X_u = X_{D_0} \cdot F \cdot f_u \cdot \frac{k_a}{k_a - k_e} \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

gdzie: f_u – ułamek dawki wyeliminowanej z moczem.

$$\ln\left(X_{u_\infty} - X_u\right) = \ln\left(X_{D_0} \cdot F \cdot f_u \cdot \frac{k_a}{k_a - k_e}\right) - k_e \cdot t \tag{3.42}$$

Współczynnik kierunkowy tego równania stanowi stałą szybkości eliminacji leku z moczem po zamianie znaku na przeciwny ($k_e = -a$).

3.2.3. Zastosowanie tzw. metody odejmowania dla znalezienia wartości k_a i k_e

Gdy $\frac{k_a}{k_e} \geqslant 10 \Rightarrow e^{-k_a \cdot t} \Rightarrow 0$, a wzór (3.33) na $C = C'$ przyjmuje postać:

$$C' = B \cdot e^{-k_e \cdot t} \tag{3.43}$$

Po zlogarytmowaniu

$$\ln C' = \ln B - k_e \cdot t \tag{3.44}$$

Jest to więc równanie linii prostej odnoszące się do terminalnego odcinka krzywej eliminacji (ryc. 3.6, B). Współczynnik kierunkowy tego równania równa się stałej szybkości eliminacji leku z moczem ($k_e = |a|$). W celu znalezienia wartości k_a należy odjąć wartości C od wartości C' obliczonych z równania (3.33) dla czasów odpowiadających zmierzonym wartościom C:

$$C' - C = B \cdot e^{-k_e \cdot t} - (B \cdot e^{-k_e \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t})$$

$$(C' - C) = A \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

Po zlogarytmowaniu

$$\ln (C' - C) = \ln A - k_a \cdot t \qquad (3.45)$$

Półlogarytmiczna funkcja powyższego równania stanowi linię prostą, a bezwzględna wartość jej współczynnika kierunkowego stanowi stałą szybkości wchłaniania leku do krwi ($k_a = |a|$).

Zadanie

Mężczyzna w wieku 35 lat, chory na kłębuszkowe zapalenie nerek, przyjmował codziennie doustnie 50 mg azatiopryny i 100 mg allopurinolu. W celu

Tabela 3.6. Wyniki pomiarów stężenia i masy 6-MP wyeliminowanej z moczem chorego oraz objętości oddanych próbek moczu [4]

Czas [h]	Objętość moczu [l]	Stężenie [mg/l]	Sumaryczna masa, X_u [mg]	$X_{u_\infty} - X_u$ [mg]
1,00	0,158	3,15	0,498	3,947
2,00	0,113	4,54	1,011	3,434
3,00	0,096	18,34	2,771	1,673
4,00	0,117	8,45	3,760	0,685
5,00	0,109	2,88	4,074	0,371
6,00	0,083	1,37	4,188	0,257
8,50	0,236	0,69	4,350	0,094
9,83	0,130	0,37	4,398	0,046
13,88	0,200	0,19	4,436	0,008
18,00	0,062	0,13	4,445	–

optymalizacji dawkowania zbierano jego mocz w odpowiednich przedziałach czasowych i w pobranych próbkach moczu oznaczono stężenie 6-merkaptopuryny (6-MP), jako metabolitu azatiopryny, metodą spektrofluorymetryczną [24]. Wyniki oznaczeń przedstawiono w tab. 3.6. Obliczyć stałą szybkości eliminacji, biologiczny okres półtrwania i ułamek dawki azatiopryny wyeliminowany z moczem.

Rozwiązanie. Można zastosować program TopFit. W tym celu korzysta się z opcji „model niekompartmentowy", a w nim wybiera MRT i terminalny biologiczny okres półtrwania dla fazy eliminacji. Nie korzysta się w tym przypadku z obliczeń dla modelu jednokompartmentowego, ponieważ nie ma danych doświadczalnych dla fazy wchłaniania leku z tabletki, gdy nie można praktycznie zbierać próbek moczu zbyt często tuż po zażyciu tabletki. Wobec braku tych danych w modelu jednokompartmentowym program postuluje zbyt długi okres opóźnienia wchłaniania, w tym przypadku 0,997 h, czego następstwem jest błędna wartość $k_e = 0{,}669$/h. Z tego względu wprowadza się jako dane doświadczalne wartości kumulacyjne X_u jako funkcję czasu (tab. 3.6). Po wprowadzeniu tych danych uzyskuje się za pomocą opcji „terminalny MRT" wykres $X_u = f(t)$, zgodny z równaniem (3.41) (ryc. 3.9).

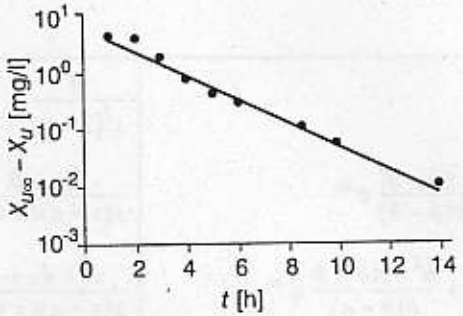
Termin MRT (średni czas przebywania leku w organizmie) będzie wyjaśniony w rozdz. 8. Z ryc. 3.9 wynika, że kumulowane ilości leku w moczu zwiększają się zgodnie z funkcją wykładniczą, aż do osiągnięcia wartości granicznej, która w tym przypadku wynosi 4,45 mg. Wyliczy się z niej ułamek dawki azatiopryny wyeliminowany z moczem w postaci 6-MP:

$$f_u = \frac{4{,}45 \text{ mg}}{50{,}00 \text{ mg}} \cdot \frac{277{,}27 \text{ g/mol}}{152{,}18 \text{ g/mol}} \cdot 100\% = 16{,}2\%$$

W liczniku i mianowniku podano masy molowe azatiopryny i 6-MP. Następnie, za pomocą opcji „terminalny biologiczny okres półtrwania", sporządza się wykres zgodnie z równaniem (3.42) (ryc. 3.10). Program sam oblicza różnice kumulowanych ilości leku wyeliminowanych w czasie t_∞ i w czasie t.

Otrzymany wykres ma przebieg liniowy. Jego współczynnik kierunkowy, po zmianie znaku, stanowi stałą szybkości eliminacji $k_e = 0{,}487$/h, a biologiczny okres półtrwania wyliczy się ze wzoru (3.19):

$$t_{0,5} = \frac{0{,}693}{0{,}487} = 1{,}42 \text{ h}$$



Ryc. 3.10. Wykres zależności $\ln(X_{u_\infty} - X_u) = f(t)$ dla eliminacji 6-MP z moczem wykreślony w programie TopFit na podstawie wyników przedstawionych w tab. 3.6.

Należy jednak dodać, że program TopFit dokonuje tych obliczeń automatycznie. Można również zastosować do obliczenia stałej szybkości eliminacji program Excel w celu wyliczenia prostej regresji zgodnie z powyższym równaniem. W tym celu do arkusza kalkulacyjnego należy wprowadzić wartości $(X_{u_\infty} - X_u)$ jako wartości zmiennej y i t jako zmiennej x. Następnie należy zastosować opcję półlogarytmiczną dla tej funkcji. Otrzymuje się następujące równanie linii prostej tej funkcji:

$$\ln(X_{u_\infty} - X_u) = 1{,}825913 - 0{,}494502 \cdot t$$

Z równania tego wynika, że stała szybkości eliminacji 6-MP z moczem wynosi 0,4945/h, gdyż równa się ujemnej wartości współczynnika kierunkowego prostej. W programie tym podany jest również błąd wyznaczonej stałej szybkości w postaci odchylenia standardowego współczynnika kierunkowego prostej ($k_e = 0{,}4945 \pm 0{,}0216$/h). Widać, że stałe szybkości eliminacji 6-MP z moczem mają identyczną wartość, w granicach obliczonego błędu, przy zastosowaniu obliczeń metodą programu TopFit i Excel. Jednocześnie w powyższym równaniu linii prostej jest zawarta wartość przecięcia, która zgodnie z równaniem (3.42) jest równa:

$$b = 1{,}825913 = \ln\left(X_{D_u} \cdot F \cdot f_u \cdot \frac{k_a}{k_a - k_e}\right)$$

$$X_{D_u} \cdot F \cdot f_u \cdot \frac{k_a}{k_a - k_e} = 6{,}2085 \text{ mg azatiopryny}$$

Jest to ułamek dawki azatiopryny (50 mg AZA), który powinien być wyeliminowany z moczem. Po uwzględnieniu mas molowych AZA i 6-MP odpowiada on następującej masie 6-MP:

$$f_u = 6{,}2085 \cdot \frac{152{,}18}{277{,}27} = 3{,}41 \text{ mg 6-MP}$$

Widać, że wartość ta odbiega od wyznaczonej eksperymentalnie masy 6-MP wyeliminowanej z moczem (4,45 mg). Stanowi ona 76,6% wartości eksperymentalnej. Błąd ok. 23% nie jest zbyt duży, biorąc pod uwagę ograniczoną dokładność zbierania próbek moczu oraz wpływ różnych czynników na losy azatiopryny w organizmie oraz na oznaczenia 6-MP w moczu chorego.

3.3. Farmakokinetyka wlewu dożylnego

Wlew dożylny przeprowadza się w dłuższym czasie ze stałą szybkością (k_0 – stała szybkości wlewu zerowego rzędu). Przyjmijmy następujący schemat modelu jednokompartmentowego dla ciągłego wlewu dożylnego:

$$X_0 \xrightarrow{k_0} X \xrightarrow{K} X_u$$

gdzie: X_0 – wprowadzona we wlewie dawka leku,
X – jego ilość we krwi w czasie t,
X_u – jego ilość i (lub) jego metabolitów w moczu,
K – ogólna stała szybkości eliminacji leku z krwi pierwszego rzędu.

Szybkość zmian ilości (masy) leku we krwi opisuje następujące równanie różniczkowe:

$$\frac{dX}{dt} = k_0 - K \cdot X \tag{3.46}$$

Stałą szybkości wlewu oblicza się, dzieląc wprowadzoną we wlewie dożylnym dawkę przez czas trwania wlewu:

$$k_0 = \frac{D_{i.v.}}{T} \tag{3.47}$$

Powyższe równanie różniczkowe rozwiązuje się za pomocą *przekształcenia Laplace'a* (*transformacji Laplace'a*).

Tabela 3.7. Transformacje Laplace'a niektórych funkcji

Funkcja, F(t)	Transformacja Laplace'a, f(s)
1	$\frac{1}{s}$
A	$\frac{A}{s}$
t	$\frac{1}{s^2}$
t^m	$\frac{m!}{s^{m+1}}$
Ae^{-at}	$\frac{A}{s+a}$
Ate^{-at}	$\frac{A}{(s+a)^2}$
$\frac{A}{a}(1-e^{-at})$	$\frac{A}{s(s+a)}$
$\frac{A}{a}e^{-(b/a)t}$	$\frac{A}{as+b}$
$\frac{(B-Aa)e^{-at}-(B-Ab)e^{-bt}}{b-a}$ $(b \neq a)$	$\frac{As+B}{(s+a)(s+b)}$
$\frac{A}{b-a}(e^{-at}-e^{-bt})$	$\frac{A}{(s+a)(s+b)}$
$e^{-at}[A+(B-Aa)t]$	$\frac{As+B}{(s+a)^2}$
$\frac{1}{PQR}[P(Aa^2-Ba+C)e^{-at}+Q(Ab^2-Bb+$ $+C)e^{-bt}+R(Ac^2-Bc+C)e^{-ct}]$ $(P=b-c,\ Q=c-a,\ R=a-b)$	$\frac{As^2+Bs+C}{(s+a)(s+b)(s+c)}$
$A\left[\frac{1}{ab}+\frac{1}{a(a-B)}e^{-at}-\frac{1}{b(a-b)}e^{-bt}\right]$	$\frac{A}{s(s+a)(s+b)}$

Tabela 3.7. cd.

$\frac{A}{a}t-\frac{A}{a^2}(1-e^{-at})$	$\frac{A}{s^2(s+a)}$
$\frac{B}{ab}-\frac{Aa-B}{a(a-b)}e^{-at}+\frac{Ab-B}{b(a-b)}e^{-bt}$	$\frac{As+B}{s(s+a)(s+b)}$
$\frac{B}{ab}-\frac{a^2-Aa+B}{a(b-a)}e^{-at}+\frac{b^2-Ab+B}{b(b-a)}e^{-bt}$	$\frac{s^2+As+B}{s(s+a)(s+b)}$

Przekształcenie Laplace'a stosuje się w rozwiązywaniu liniowych równań różniczkowych. W wyniku tego przekształcenia zastępuje się czas, jako dziedzinę funkcji, w równaniu różniczkowym złożonym operatorem Laplace'a s. Dzięki przekształceniu Laplace'a można łatwo złożone równania różniczkowe rozwiązywać za pomocą konwencjonalnych metod algebraicznych. Przekształcone w ten sposób równania przeprowadza się w postać, którą można znaleźć w tabeli przekształceń Laplace'a (tab. 3.7).

Znajduje się w niej tzw. oryginał, tj. funkcję, na której dokonano przekształcenia Laplace'a, a więc rozwiązanie równania różniczkowego. Przekształcenie Laplace'a polega na pomnożeniu danej funkcji przez $e^{-s \cdot t}$. Całka Laplace'a wynosi więc:

$$Lf(t) = \int_0^\infty e^{-s \cdot t} \cdot f(t) \cdot dt \tag{3.48}$$

Otrzymany iloczyn całkuje się w granicach od $t = 0$ do $t = \infty$. Poniżej podano kilka przykładów przekształcenia Laplace'a:

1. Przekształcenie Laplace'a stałej A

$$L(A) = \int_0^\infty e^{-s \cdot t} \cdot A \cdot dt$$

$$L(A) = -\frac{1}{s} \cdot A \cdot e^{-s \cdot t}\Big|_0^\infty = -\frac{1}{s} \cdot A \cdot (0-1) = \frac{A}{s}$$

Powyższe rozwiązanie znajduje się w tab. 3.7.

Gdy $A = k_0 \Rightarrow L(k_0) = \frac{k_0}{s}$.

2. Przekształcenie Laplace'a funkcji $e^{-\alpha \cdot t}$

$$L(e^{-\alpha \cdot t}) = \int_0^\infty e^{-s \cdot t} \cdot e^{-\alpha \cdot t} \cdot dt = \int_0^\infty e^{-(s+\alpha) \cdot t} \cdot dt = \frac{1}{s+\alpha}$$

$$L(A \cdot e^{-\alpha \cdot t}) = \frac{A}{s+\alpha}$$

3. Przekształcenie Laplace'a funkcji, którą stanowi równanie różniczkowe $df(t)/dt$

$$L\left[\frac{df(t)}{dt}\right] = \int_0^\infty e^{-s \cdot t} \cdot \left[\frac{df(t)}{dt}\right] \cdot dt$$

Całkę tę rozwiązuje się przez części według wzoru:

$$\int_0^\infty u(x) \cdot \frac{dv(x)}{dx} \cdot dx = u(x) \cdot v(x)\Big|_0^\infty - \int_0^\infty v(x) \cdot \frac{du(x)}{dx} \cdot dx$$

$$L\left[\frac{df(t)}{dt}\right] = e^{-s \cdot t} \cdot f(t)\Big|_0^\infty - \int_0^\infty f(t) \cdot \frac{d(e^{-s \cdot t})}{dt} \cdot dt = -f(t=0) + \int_0^\infty f(t) \cdot s \cdot e^{-s \cdot t} \cdot dt$$

ponieważ $\frac{d(e^{-s \cdot t})}{dt} = -s \cdot e^{-s \cdot t}$

Ostatecznie

$$L\left[\frac{df(t)}{dt}\right] = s \cdot Lf(t) - f(0) \qquad (3.49)$$

Ostatni wzór zastosujemy do rozwiązania kilku równań różniczkowych spotykanych w farmakokinetyce. Rozwiążmy następujące równanie różniczkowe pierwszego rzędu:

$$\frac{dX}{dt} = -K \cdot X$$

Do rozwiązania tego równania różniczkowego stosuje się wzór (3.49):

$$s \cdot \bar{X} - X_0 = -K \cdot \bar{X}$$

Kreska nad symbolem oznacza umownie funkcję, na której dokonuje się przekształcenia Laplace'a. W wyniku prostych operacji algebraicznych otrzymuje się:

$$\bar{X} = \frac{X_0}{s+K}$$

Otrzymano transformację Laplace'a równania różniczkowego pierwszego rzędu. W tablicy Laplace'a (tab. 3.7) znajduje się następujący oryginał, czyli rozwiązanie tego równania różniczkowego:

$$X = X_0 \cdot e^{-K \cdot t}$$

Jest to oczywiście identyczne równanie, które otrzymano poprzednio (równanie 3.3) na drodze klasycznej metody całkowania tego samego równania różniczkowego.

Obecnie rozwiążemy równanie różniczkowe szybkości zmian ilości (masy) leku w moczu w modelu jednokompartmentowym:

$$\frac{dX_u}{dt} = k_e \cdot X$$

$$s \cdot \bar{X}_u = k_e \cdot \bar{X}$$

bo $X_{u(t=0)} = 0$. Wartość $\bar{X}$ jest podana powyżej.

$$s \cdot \bar{X}_u = k_e \cdot \frac{X_0}{s+K}$$

$$\bar{X}_u = \frac{k_e \cdot X_0}{s \cdot (s+K)}$$

Dla tej postaci z tablicy Laplace'a (tab. 3.7) znajduje się następujące rozwiązanie:

$$X_u = \frac{k_e \cdot X_0}{K} \cdot (1 - e^{-K \cdot t}),$$

które ma postać niemal identyczną z równaniem (3.20), otrzymaną przez klasyczne całkowanie.

Po tym wstępie można wrócić do rozwiązania interesującego nas równania (3.46) odnoszącego się do wlewu dożylnego, przekształcając je metodą Laplace'a według wzoru (3.49):

$$s \cdot \bar{X} = \frac{k_0}{s} - K \cdot \bar{X}$$

$$\bar{X} = \frac{k_0}{s \cdot (s + K)} \tag{3.50}$$

Dla takiego przekształcenia Laplace'a znajduje się w tab. 3.7 następującą postać funkcji, na podstawie której dokonano tego przekształcenia:

$$X = \frac{k_0}{K} \cdot (1 - e^{-K \cdot t}) \tag{3.51}$$

Po zamianie ilości na stężenie we krwi otrzymuje się:

$$C = \frac{k_0}{V_d \cdot K} \cdot (1 - e^{-K \cdot t}) \tag{3.52}$$

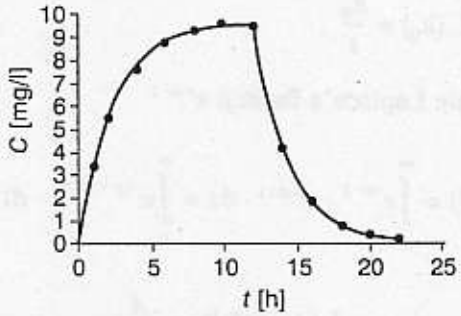
Ze wzoru tego wynika, że stężenie leku we krwi w czasie wlewu dożylnego zwiększa się wykładniczo aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego (ryc. 3.11).

Z ostatniego wzoru wynika, że po upływie wystarczająco długiego czasu ($t = \infty$) $e^{-K \cdot t} \rightarrow 0$, a stężenie leku osiągnie stałą wartość (C_{ss}), ponieważ prędkość wlewu równa się, z tą chwilą, szybkości eliminacji leku, a $dC/dt = 0$:

$$C_{ss} = \frac{k_0}{V_d \cdot K} \tag{3.53}$$

Ze wzoru (3.18) wynika możliwość przekształcenia powyższego równania w następującą postać:

$$C_{ss} = \frac{k_0}{Cl_s} \tag{3.54}$$



Ryc. 3.11. Zmiany stężenia pewnego leku (C) w osoczu krwi jako funkcja czasu (t) podczas trwania wlewu dożylnego (T = 12 h) z prędkością k_0 = 40 mg/h oraz po jego zakończeniu (t' = 0–10 h) według programu TopFit.

Wzór ten dowodzi, że stężenie w stanie stacjonarnym zależy wyłącznie od prędkości wlewu i klirensu. Przypuśćmy, że zamierzamy osiągnąć stężenie 4 mg/l prokainamidu w stanie stacjonarnym. Znając ponadto klirens tego leku (33 l/h) wyliczymy, że szybkość wlewu musi wynieść k_0 = 4 mg/l · 33 l/h = = 132 mg/h. Znając stałą szybkości eliminacji tego leku (0,25/h) można wyliczyć masę (ilość) leku w stanie stacjonarnym ze wzoru (3.53): k_0/K = 132 mg/h/0,25/h = 528 mg. Masę tę można również wyliczyć, znając objętość dystrybucji prokainamidu (133 l), ze wzoru $X_{ss} = C_{ss} \cdot V_d$ = 4 mg/l · 133 l = 532 mg [28].

Wszystkie leki o tym samym klirensie i tej samej szybkości wlewu osiągają to samo stężenie w stanie stacjonarnym. Wynika to z faktu, że w stanie stacjonarnym (*plateau*) prędkość eliminacji jest równa prędkości wlewu, jednak masa leku w organizmie zależy od objętości dystrybucji. Stężenie i masa w stanie stacjonarnym są takie same tylko dla tych leków, które charakteryzują się identycznym klirensem i objętością dystrybucji, gdy prędkość wlewu jest identyczna. Masa leku w stanie stacjonarnym jest identyczna dla wszystkich leków, które charakteryzują się tym samym biologicznym okresem półtrwania, jeżeli prędkość wlewu jest identyczna. Chociaż masa w stanie stacjonarnym jest identyczna dla tych leków, to jednak ich stężenie w stanie stacjonarnym jest odwrotnie proporcjonalne do objętości dystrybucji (równanie 3.53). Z tych zależności można obliczyć prędkość wlewu potrzebną do osiągnięcia danego stężenia w stanie stacjonarnym. Chcąc na przykład uzyskać stężenie prokainamidu w stanie stacjonarnym 8 mg/l, trzeba zastosować prędkość wlewu: k_0 = 8 mg/l · 33 l/h = 264 mg/h [28].

Praktyczne znaczenie ma dyskusja czasu wyrażonego za pomocą biologicznego okresu półtrwania ($t = n\,t_{0,5}$), wymaganego do osiągnięcia stanu stacjonarnego. W tym celu dokonuje się odpowiednich podstawień do równania (3.52):

$$C = C_{ss} \cdot \left[1 - e^{\left(-\frac{\ln 2}{t_{0,5}}\right) \cdot n \cdot t_{0,5}}\right] = C_{ss} \cdot (1 - e^{-n \cdot \ln 2}) = C_{ss} \cdot \left[1 - \left(\frac{1}{2}\right)^n\right]$$

Z ostatniego wzoru wynika, że stężenie we krwi osiągnie 50% stężenia stacjonarnego po upływie biologicznego okresu półtrwania (n = 1). Po 2 biologicznych okresach półtrwania stężenie to osiągnie 75% stężenia stacjonarnego. Po upływie 3,3 $t_{0,5}$ stężenie we krwi stanowi 90% stężenia stacjonarnego. Im krótszy jest biologiczny okres półtrwania danego leku, tym szybciej osiągnie się stężenie stacjonarne we krwi. Benzylopenicylina osiągnie 90% stężenia stacjonarnego po upływie 100 min (3,3 · 30 min = 99 min), natomiast w przypadku fenobarbitalu, którego $t_{0,5}$ wynosi 5 dni, osiągnie się ten stan po 17 dniach.

Wspomniany już prokainamid musi być wprowadzony we wlewie dożylnym w ciągu 9 h (3,3 · 2,8 h = 9,04 h). Jest to niezależne od prędkości wlewu. Przy prędkości wlewu 132 mg/h osiągnie się stan stacjonarny na poziomie 90% stężenia 4 mg/l, jak również przy prędkości podwojonej (264 mg/l) w odniesieniu do stężenia 2-krotnie większego (8 mg/l). W drugim przypadku stężenie po upływie 1 $t_{0,5}$ osiągnie 10% z 8 mg/l. Jeżeli chciałoby się osiągnąć stężenie stacjonarne w czasie 2,8 h na poziomie 4 mg/l, to należałoby zapewnić szybkość wlewu 264 mg/l w czasie 1 biologicznego okresu półtrwania, a następnie utrzymać prędkość wlewu równą połowie prędkości początkowej (132 mg/l) [28].

Z równania (3.53) można obliczyć stałą szybkości eliminacji. Można ją również wyznaczyć z wyników pomiarów stężeń przed osiągnięciem stanu stacjonarnego. W tym celu do równania (3.52) wstawia się równanie (3.53):

$$C = C_{ss} \cdot (1 - e^{-K \cdot t}) \tag{3.55}$$

Po przegrupowaniu wyrazów i zlogarytmowaniu otrzymuje się:

$$C_{ss} - C = C_{ss} \cdot e^{-K \cdot t}$$

$$\frac{C_{ss} - C}{C_{ss}} = e^{-K \cdot t}$$

$$\ln \frac{C_{ss} - C}{C_{ss}} = -K \cdot t \tag{3.56}$$

$$\ln \frac{C_{ss}}{C_{ss} - C} = K \cdot t$$

Stałą szybkości eliminacji K oblicza się bezpośrednio ze współczynnika kierunkowego tego równania. Można ją też obliczyć z pomiarów stężeń we krwi po zakończeniu wlewu:

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

$$s \cdot \overline{C} - C_{maks.} = -K \cdot \overline{C}$$

$$\overline{C} = \frac{C_{maks.}}{s + K} \tag{3.57}$$

$$C = C_{maks.} \cdot e^{-K \cdot t'}$$

gdzie: t' – czas upływający począwszy od zakończenia wlewu.

Po zlogarytmowaniu tego równania otrzymuje się następującą postać:

$$\ln C = \ln C_{maks.} - K \cdot t' \tag{3.58}$$

Jeżeli wlew trwał wystarczająco długo, to $C_{maks.} = C_{ss}$:

$$\ln C = \ln \frac{k_0}{V_d \cdot K} - K \cdot t' \tag{3.59}$$

Jeżeli jednak wlew zakończono przed osiągnięciem stanu stacjonarnego:

$$C_{maks.} = \frac{k_0}{V_d \cdot K} \cdot (1 - e^{-K \cdot T}) \tag{3.60}$$

gdzie: T – czas trwania wlewu dożylnego.

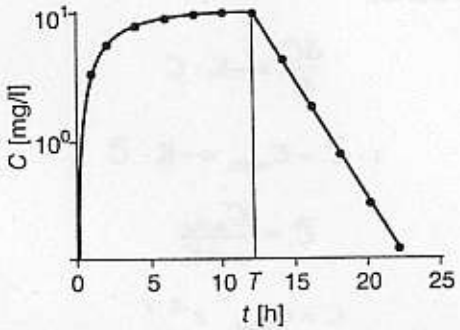
Po wstawieniu (3.60) do (3.57) otrzymuje się:

$$C = \frac{k_0}{V_d \cdot K} \cdot (1 - e^{-K \cdot T}) \cdot e^{-K \cdot t'} \tag{3.61}$$

Po zlogarytmowaniu:

$$\ln C = \ln\left[\frac{k_0}{V_d \cdot K} \cdot (1 - e^{-K \cdot T})\right] - K \cdot t' \qquad (3.62)$$

Ostatnie 2 równania opisują zmianę stężenia leku we krwi podczas wlewu dożylnego oraz po jego zakończeniu (ryc. 3.11 i 3.12).



Ryc. 3.12. Półlogarytmiczna zależność zmian stężenia pewnego leku (C) w osoczu krwi jako funkcja czasu (t) podczas trwania wlewu dożylnego (T = 12 h) z szybkością k_0 = 40 mg/h oraz po jego zakończeniu (t' = 0–10 h) według programu TopFit.

Przy wyprowadzaniu wzoru na masę (ilość) leku w moczu jako funkcję czasu w przypadku wlewu dożylnego ze stałą szybkością odpowiednie równanie różniczkowe przedstawia się następująco:

$$\frac{dX_u}{dt} = k_e \cdot X$$

$$s \cdot \overline{X_u} = k_e \cdot \overline{X}$$

Po uwzględnieniu równania (3.50):

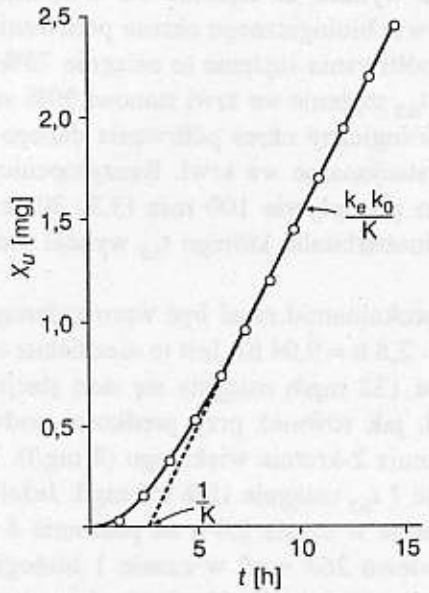
$$s \cdot \overline{X_u} = k_e \cdot \frac{k_0}{s \cdot (s + K)}$$

$$\overline{X_u} = \frac{k_e \cdot k_0}{s^2 \cdot (s + K)}$$

Dla takiej postaci przekształcenia Laplace'a znajduje się następującą postać funkcji, na której dokonano transformacji Laplace'a:

$$X_u = \frac{k_e \cdot k_0}{K} \cdot t - \frac{k_e \cdot k_0}{K^2} \cdot (1 - e^{-K \cdot t}) \qquad (3.63)$$

Wykres $X_u = f(t)$ jest nieliniowy (ryc. 3.13).



Ryc. 3.13. Wykres kumulowanej masy leku wydalonego do moczu (X_u) jako funkcja czasu (t) podczas wlewu dożylnego ze stałą prędkością [10].

Jeżeli czas wlewu jest jednak wystarczająco długi, aby osiągnąć stan stacjonarny, to $e^{-Kt} \longrightarrow 0$, a poprzednie równanie przyjmuje postać:

$$X_u = -\frac{k_e \cdot k_0}{K^2} + \frac{k_e \cdot k_0}{K} \cdot t \qquad (3.64)$$

Jest to teraz równanie linii prostej, której współczynnik kierunkowy $a = k_e \cdot k_0/K$, a wartość przecięcia wynosi $b = -k_e \cdot k_0/K^2$ (ryc. 3.13).

Charakterystyczną wartością tej funkcji jest t dla $X_u = 0$:

$$0 = -\frac{k_e \cdot k_0}{K^2} + \frac{k_e \cdot k_0}{K} \cdot t$$

$$\frac{k_e \cdot k_0}{K} \cdot t = \frac{k_e \cdot k_0}{K^2}$$

$$t = \frac{1}{K}$$

Jak z tego wynika, odwrotność tego charakterystycznego czasu równa się ogólnej (sumarycznej) stałej szybkości pierwszego rzędu eliminacji leku z krwi wszelkimi możliwymi drogami (ryc. 3.13).

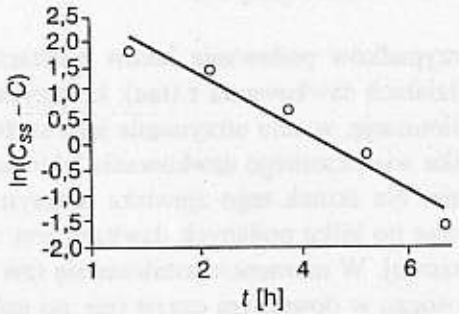
Zadanie

Choremu podawano pewien lek we wlewie dożylnym przez 12 h ze stałą prędkością 40 mg/h. Uzyskano następujące wyniki pomiarów stężenia tego leku w osoczu krwi w czasie trwania wlewu i po jego zakończeniu (tab. 3.8). Przedstawić otrzymane wyniki na odpowiednich wykresach oraz obliczyć podstawowe parametry farmakokinetyczne.

Rozwiązanie. Do rozwiązania tego zadania należy zastosować program TopFit. Wybiera się model jednokompartmentowy i podanie we wlewie dożylnym (*Infusion*). Wprowadza się, oprócz danych zawartych w tab. 3.8, czas trwania wlewu 12 h i podaną w tym czasie dawkę (480 mg) oraz czas opóźnienia wchłaniania $t_{lag} = 0$. Otrzymuje się w programie interesujący nas wykres dla stężenia leku w czasie trwania wlewu dożylnego i po jego zakończeniu jako funkcja czasu, zgodnie z równaniem (3.55) (ryc. 3.11) oraz jego wersję półlogarytmiczną (ryc. 3.12) zgodnie z równaniem (3.56). Należy zwrócić uwagę, że terminalny odcinek wykresu półlogarytmicznego jest liniowy, a ujemna wartość jego współczynnika kierunkowego stanowi wartość stałej szybkości eliminacji pierwszego rzędu (k_e). Poza wykresami otrzymuje się w programie obliczone parametry farmakokinetyczne. $C_{ss} = 9{,}5$ mg/l, $k_e = 0{,}414$/h, $t_{0,5} = 1{,}67$ h, $Cl_s = 69{,}6$ ml/min, $V_d = 10{,}1$ l, MRT = 2,41 h. Stała szybkości eliminacji jest właśnie liczona jako współczynnik kierunkowy prostej otrzymanej po zakończeniu wlewu (ryc. 3.12), biorąc pod uwagę wartości stężeń i czasy po zakończeniu wlewu (tab. 3.8). Identyczną wartość otrzyma-

Tabela 3.8. Wyniki pomiarów stężeń pewnego leku w osoczu krwi (C) [mg/l] u chorego w czasie trwania wlewu dożylnego (t) [h] ze stałą prędkością 40 mg/h i po jego zakończeniu (t') [h] [28]

t, podczas wlewu	C	$C_{ss} - C$
1	3,3	6,2
2	5,4	4,1
4	7,6	1,9
6	8,7	0,8
8	9,3	0,2
10	9,6	−0,1
12	9,5	0,0
t', po zakończeniu wlewu		
2	4,1	
4	1,8	
6	0,76	
8	0,33	
10	0,14	



Ryc. 3.14. Półlogarytmiczna funkcja różnic stężeń pewnego leku [mg/l] w osoczu krwi w stanie stacjonarnym i w czasie t ($C_{ss} - C$) przed zakończeniem wlewu dożylnego (T = 12 h) z szybkością k_0 = 40 mg/h w zależności od czasu [h] [20] wykreślona w programie Excel.

my zgodnie ze wzorem (3.56) dla półlogarytmicznej funkcji różnicy stężeń ($C_{ss} - C$) w zależności od czasu przed zakończeniem wlewu, obliczając również współczynnik kierunkowy tej funkcji (ryc. 3.14). Współczynnik kierunkowy tej funkcji można obliczyć za pomocą programu Excel. Wynosi on k_e = = 0,475/h. Występuje pewna, jednak nieistotna, różnica między tymi stałymi szybkości, co wynika z większego błędu oznaczeń leku w osoczu po zakończeniu wlewu, gdyż stężenia są wtedy mniejsze (tab. 3.8).

Klirens jest liczony w programie ze wzoru (3.54):

$$Cl_s = \frac{40\ \text{mg/h}}{9{,}5\ \text{mg/l}} = 4{,}2\ \text{l/h} = 70\ \text{ml/min}$$

Do obliczenia objętości dystrybucji stosuje się wzór (3.53):

$$V_d = \frac{40\ \text{mg/h}}{9{,}5\ \text{mg/l} \cdot 0{,}417/\text{h}} = 10\ \text{l}$$

MRT stanowi odwrotność stałej szybkości eliminacji:

$$\text{MRT} = 1/0{,}414/\text{h} = 2{,}41\ \text{h}$$

3.4. Farmakokinetyka podania wielokrotnego

3.4.1. Wielokrotne dawki dożylne

W większości przypadków podawanie leków powtarza się wielokrotnie w określonych przedziałach dawkowania τ (tau), krótszych od czasu potrzebnego na całkowitą eliminację, w celu utrzymania jego stężenia terapeutycznego we krwi. W wyniku wielokrotnego dawkowania leku dochodzi do jego kumulacji w organizmie. Na skutek tego zjawiska maksymalne stężenie leku w osoczu obserwowane po kilku podanych dawkach jest większe niż po podaniu dawki jednorazowej. W momencie ustalenia się tzw. stanu stacjonarnego stężenie leku w osoczu w dowolnym czasie (np. po upływie 3 h od podania kolejnej dawki) jest takie same w każdym przedziale dawkowania. Czas, po którym ustala się stan stacjonarny, zależy od $t_{0,5}$. Zwykle zostaje on osiągnięty po ok. 7 $t_{0,5}$. W stanie stacjonarnym mają miejsce oscylacje stężeń między maksymalnym i minimalnym.

Rozpatrzmy szybkie dawkowanie dożylnych dawek D w przedziale τ w następującym modelu jednokompartmentowym:

$$X \xrightarrow{K}$$

Masa (ilość) maksymalna leku we krwi po podaniu pierwszej dawki równa jest podanej dawce:

$$(X_1)_{maks.} = D$$

Po upływie czasu τ maleje ona wykładniczo do wartości minimalnej:

$$(X_1)_{min.} = D \cdot e^{-K \cdot \tau}$$

Po podaniu drugiej takiej samej dawki D w takim samym przedziale dawkowania τ zwiększa się masa leku w organizmie na skutek jej kumulacji:

$$(X_2)_{maks.} = D + (X_1)_{min.} = D \cdot (1 + e^{-K \cdot \tau})$$

$$(X_2)_{min.} = (X_2)_{maks.} \cdot e^{-K \cdot \tau} = D \cdot (1 + e^{-K \cdot \tau}) \cdot e^{-K \cdot \tau}$$

$$(X_2)_{min.} = D \cdot (e^{-K \cdot \tau} + e^{-2K \cdot \tau})$$

Po podaniu trzeciej dawki:

$$(X_3)_{maks.} = D + (X_2)_{min.} = D \cdot (1 + e^{-K \cdot \tau} + e^{-2K \cdot \tau})$$

$$(X_3)_{min.} = (X_3)_{maks.} \cdot e^{-K \cdot \tau} = D \cdot (e^{-K \cdot \tau} + e^{-2K \cdot \tau} + e^{-3K \cdot \tau})$$

Otrzymuje się w ten sposób nieskończony ciąg geometryczny:

$$(X_n)_{maks.} = D \cdot (1 + e^{-K \cdot \tau} + e^{-2K \cdot \tau} + \ldots + e^{-(n-1) \cdot K \cdot \tau})$$

Wprowadźmy symbol S na sumę wyrazów tego ciągu:

$$S = 1 + e^{-K \cdot \tau} + e^{-2K \cdot \tau} + \ldots + e^{-(n-1) \cdot K \cdot \tau}$$

Po obustronnym pomnożeniu powyższego równania przez $e^{-K\tau}$ otrzymuje się drugie równanie:

$$S \cdot e^{-K \cdot \tau} = e^{-K \cdot \tau} + e^{-2K \cdot \tau} + e^{-3K \cdot \tau} + \ldots + e^{-(n-1) \cdot K \cdot \tau} + e^{-nK \cdot \tau}$$

Obecnie od poprzedniego równania odejmuje się równanie ostatnie:

$$S \cdot (1 - e^{-K \cdot \tau}) = 1 - e^{-nK \cdot \tau}$$

$$S = \frac{1 - e^{-nK \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} = \sum_{n=1}^{n} e^{-(n-1)K \cdot \tau}$$

W ten sposób otrzymano wzór na sumę wyrazów ciągu geometrycznego, który wstawia się do poprzednich wzorów:

$$(X_n)_{maks.} = D \cdot \frac{1 - e^{-nK \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}}$$

$$(C_n)_{maks.} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1 - e^{-nK \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \tag{3.65}$$

$$(X_n)_{min.} = D \cdot \frac{1 - e^{-nK \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \cdot e^{-K \cdot \tau}$$

$$(C_n)_{min.} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1 - e^{-nK \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \cdot e^{-K \cdot \tau} \tag{3.66}$$

Stężenie w dowolnym czasie t, upływającym po podaniu n-tej dawki w przedziałach τ, oblicza się z następującej wersji powyższego równania:

$$C_n = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1 - e^{-nK \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \cdot e^{-K \cdot t} \tag{3.67}$$

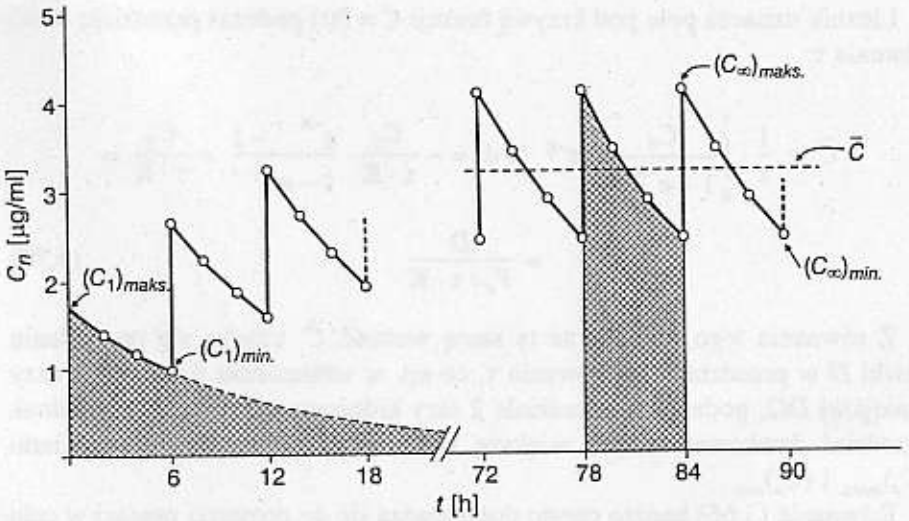
lub

$$C_n = C_0 \frac{1 - e^{-nK \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \cdot e^{-K \cdot t}$$

Wykres tej ostatniej zależności przedstawiono na ryc. 3.15.
Gdy n jest dostatecznie duże, tj. iloczyn $n\,\tau > 6\text{–}7\ t_{0,5}$, to $C_n = C_\infty$:

$$C_\infty = \frac{C_0}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \cdot e^{-K \cdot t} \quad \text{bo} \quad e^{-nK \cdot \tau} \to 0$$

W analogiczny sposób można uprościć wzory (3.65) i (3.66):



Ryc. 3.15. Stężenie leku w osoczu krwi (C_n) jako funkcja czasu (t) podczas wielokrotnego dawkowania tej samej dawki dożylnej ($D_{i.v.}$) w tych samych przedziałach dawkowania (τ) [10].

$$(C_\infty)_{maks.} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \tag{3.68}$$

$$(C_\infty)_{min.} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{e^{-K \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \tag{3.69}$$

Dla tego modelu różnica między powyższymi stężeniami równa się zawsze stężeniu początkowemu C_0, niezależnie od wartości K, $t_{0,5}$ i τ:

$$(C_\infty)_{maks.} - (C_\infty)_{min.} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1 - e^{-K \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} = \frac{D}{V_d} = C_0$$

Użytecznym parametrem jest średnie stężenie w stanie stacjonarnym ($\bar{C}$), które wyraża się następującym wzorem:

$$\bar{C} = \frac{\int_0^\tau C_\infty \cdot dt}{\tau}$$

Licznik oznacza pole pod krzywą funkcji $C = f(t)$ podczas przedziału dawkowania τ:

$$\bar{C} = \frac{1}{\tau} \cdot \int_0^{\tau} \frac{C_0}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \cdot e^{-K \cdot \tau} \cdot dt = -\frac{C_0}{\tau \cdot K} \cdot \frac{e^{-K \cdot \tau} - 1}{1 - e^{-K \cdot \tau}} = \frac{C_0}{\tau \cdot K} =$$

$$= \frac{D}{V_d \cdot \tau \cdot K} \qquad (3.70)$$

Z równania tego wynika, że tę samą wartość $\bar{C}$ uzyska się po podaniu dawki D w przedziale dawkowania τ, co np. w odniesieniu do dawki 2 razy mniejszej $D/2$, podanej w przedziale 2 razy krótszym $\tau/2$. Im dłuższy jednak przedział dawkowania, tym większe będą oscylacje między wartościami $(C_n)_{maks.}$ i $(C_n)_{min.}$.

Równanie (3.66) bardzo często doprowadza się do prostszej postaci w celu łatwego posługiwania się nim w obliczeniach dotyczących optymalizacji dawkowania leków. W tym celu dokonuje się w nim następujących podstawień:

$$t = nt_{0,5},\ K = \ln 2/t_{0,5},\ \varepsilon = \tau/t_{0,5}$$

gdzie ε stanowi względny przedział dawkowania, wprowadzony przez Krügera-Thiemera [25]:

$$C_n = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1 - e^{-n \cdot (\ln 2/t_{0,5})\varepsilon \cdot t_{0,5}}}{1 - e^{-(\ln 2/t_{0,5})\varepsilon \cdot t_{0,5}}} \cdot e^{-n \cdot \ln 2} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1 - e^{-n \cdot \varepsilon \cdot \ln 2}}{1 - e^{-\varepsilon \cdot \ln 2}} \cdot e^{-n \cdot \ln 2}$$

Wiadomo, że $e^{n \ln x} = X^n$. W związku z tym w powyższym równaniu potęgi o podstawie e zostaną zastąpione potęgą o podstawie 2:

$$C_n = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1 - 2^{-n \cdot \varepsilon}}{1 - 2^{-\varepsilon}} \cdot 2^{-n} \qquad (3.71)$$

W podobny sposób przekształca się wzory (3.68) i (3.69):

$$(C_\infty)_{maks.} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1}{1 - 2^{-\varepsilon}} \qquad (3.72)$$

$$(C_\infty)_{min.} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{2^{-\varepsilon}}{1 - 2^{-\varepsilon}} \qquad (3.73)$$

Podzielenie dwóch powyższych wzorów pozwala porównać ilościowo te dwa wyrażenia w zależności od ε:

$$\frac{(C_\infty)_{maks.}}{(C_\infty)_{min.}} = \frac{1}{2^{-\varepsilon}} = 2^{\varepsilon}$$

Gdy $\tau = t_{0,5}$, to $\varepsilon = 1$, a powyższy wzór przyjmuje postać:

$$\frac{(C_\infty)_{maks.}}{(C_\infty)_{min.}} = 2$$

$$(C_\infty)_{maks.} = 2(C_\infty)_{min.}$$

Różnica w tym przypadku wynosi:

$$2(C_\infty)_{min.} - (C_\infty)_{min.} = (C_\infty)_{min.} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{2^{-1}}{1 - 2^{-1}} = \frac{D}{V_d} = C_0$$

Masa (ilość) leku w stanie stacjonarnym oscyluje więc w tym przypadku ($\varepsilon = 1$) między D i $2D$, a stężenie maksymalne równa się 2-krotnej wartości stężenia minimalnego. Stan stacjonarny można więc osiągnąć już po pierwszej dawce, jeżeli będzie ona, jako tzw. dawka inicjująca, stanowić 2-krotną wielkość ($2D$) dawki tzw. podtrzymującej (D).

Krüger-Thiemer [25] wprowadził również tzw. *współczynnik farmakokinetyczny* Φ. Jest to iloraz dawki do minimalnej masy leku w stanie stacjonarnym:

$$\Phi = \frac{D}{V_d \cdot (C_\infty)_{min.}} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{V_d}{D} \cdot \frac{1 - e^{-K \cdot \tau}}{e^{-K \cdot \tau}} = \frac{1 - 2^{-\varepsilon}}{2^{-\varepsilon}}$$

Użyteczny jest również *stosunek dawek Krügera-Thiemera*. Wyprowadza się go z założenia, że dąży się do podania dawki inicjującej D^*, która po zastosowaniu dawek podtrzymujących D pozwala osiągnąć stan stacjonarny już po pierwszej dawce:

$$(X_1)_{min.} = (X_\infty)_{min.}$$

$$D^* \cdot e^{-K \cdot \tau} = D \cdot \frac{e^{-K \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \qquad (3.74)$$

$$\frac{D^*}{D} = \frac{1}{1 - e^{-K \cdot \tau}} = \frac{1}{1 - 2^{-\varepsilon}}$$

Zadanie

Choremu, któremu podano 12 dawek dożylnych D_1 = 0,3125 mg/kg mc. dezipraminy, w przedziałach dawkowania τ_1 = 8 h, oznaczono w osoczu krwi $(C_\infty)^1_{min.}$ = 0,105 mg/l. Czas $t_{0,5}$ = 48 h. Oblicz dawkę inicjującą i podtrzymującą, która zapewni $(C_\infty)^2_{maks.}$ = 0,070 mg/l. Fluktuacje stężeń w stanie stacjonarnym powinny być minimalne.

Rozwiązanie. Minimalne fluktuacje wystąpią wówczas, gdy przedział dawkowania τ_2 = 48 h, bo wtedy względny przedział dawkowania ε_2 = 48/48 = 1. Wtedy również, zgodnie ze wzorem (3.73):

$$(C_\infty)^2_{maks.} = \left(\frac{1}{2}\right) \cdot 0{,}070 \text{ mg/l} = 0{,}035 \text{ mg/l}$$

Zgodnie z równaniem (3.73):

$$\frac{(C_\infty)^1_{min.}}{(C_\infty)^2_{min.}} = \frac{D_1 \cdot 2^{-\varepsilon_1}/(1-2^{-\varepsilon_1})}{D_2 \cdot 2^{-\varepsilon_2}/(1-2^{-\varepsilon_2})} = \frac{D_1 \cdot 2^{-\varepsilon_1}}{D_2 \cdot (1-2^{-\varepsilon_1})}, \text{ bo } \varepsilon_2 = 1$$

Po przekształceniu powyższego równania wylicza się nieznaną dawkę D_2:

$$D_2 = D_1 \cdot \frac{(C_\infty)^2_{min.}}{(C_\infty)^1_{min.}} \cdot \frac{2^{-\varepsilon_1}}{1-2^{-\varepsilon_1}}$$

Obecnie do tego równania wstawia się dane z zadania, wiedząc ponadto, że ε_1 = 8/48 = 1/6:

$$D_2 = 0{,}3125 \text{ mg/kg mc.} \cdot \frac{0{,}035 \text{ mg/l}}{0{,}105 \text{ mg/l}} \cdot \frac{2^{(-1/6)}}{1-2^{(-1/6)}} = 0{,}85 \text{ mg/kg mc.}$$

W celu wyliczenia dawki inicjującej korzysta się z równania (3.74):

$$D_2^* = 2 \cdot D_2 = 2 \cdot 0{,}85 \text{ mg/kg mc.} = 1{,}7 \text{ mg/kg mc.}$$

Z powyższego wynika wniosek dotyczący optymalizacji dawkowania dezipraminy zgodnie z życzeniem lekarza. Mianowicie należy podać choremu dawkę inicjującą leku 1,7 mg/kg mc. oraz dawki podtrzymujące 0,85 mg/kg mc. w przedziałach dawkowania 48 h, aby zapewnić maksymalne i minimalne stężenie w osoczu jego krwi kolejno 0,07 mg/l i 0,035 mg/l, które odpowiadają minimalnym fluktuacjom tych stężeń w stanie stacjonarnym, osiągniętym już po podaniu pierwszej dawki.

3.4.2. Wielokrotne dawki doustne

Bardziej skomplikowane są wyrażenia dotyczące wielokrotnego dawkowania pozanaczyniowego (np. doustnego). Stężenie leku w dowolnej chwili t, po podaniu n-dawek doustnych (D) w przedziałach dawkowania τ wyraża się następująco [26]:

$$C_n = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - K)} \cdot \left(\frac{1-e^{-n \cdot K \cdot \tau}}{1-e^{-K \cdot \tau}} \cdot e^{-K \cdot t} - \frac{1-e^{-n \cdot k_a \cdot \tau}}{1-e^{-k_a \cdot \tau}} \cdot e^{-k_a \cdot t} \right) \quad (3.75)$$

Równanie to ulega następującemu uproszczeniu w stanie stacjonarnym, gdy $n \to \infty \Rightarrow e^{-nK\tau} \to 0$ i $e^{-nk_a\tau} \to 0$:

$$C_\infty = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - K)} \cdot \left(\frac{1}{1-e^{-K \cdot \tau}} \cdot e^{-K \cdot t} - \frac{1}{1-e^{-k_a \cdot \tau}} \cdot e^{-k_a \cdot t} \right) \quad (3.76)$$

Ostatnie dwa równania zilustrowano na ryc. 3.16.

Ostatnie równanie ulega dalszemu uproszczeniu, gdy $k_a \gg K$ przyjmując postać podobną do równania odnoszącego się do dawkowania dożylnego (3.67):

$$C_\infty = \frac{F \cdot D}{V_d} \cdot \frac{e^{-K \cdot t}}{1-e^{-K \cdot \tau}} \quad (3.77)$$

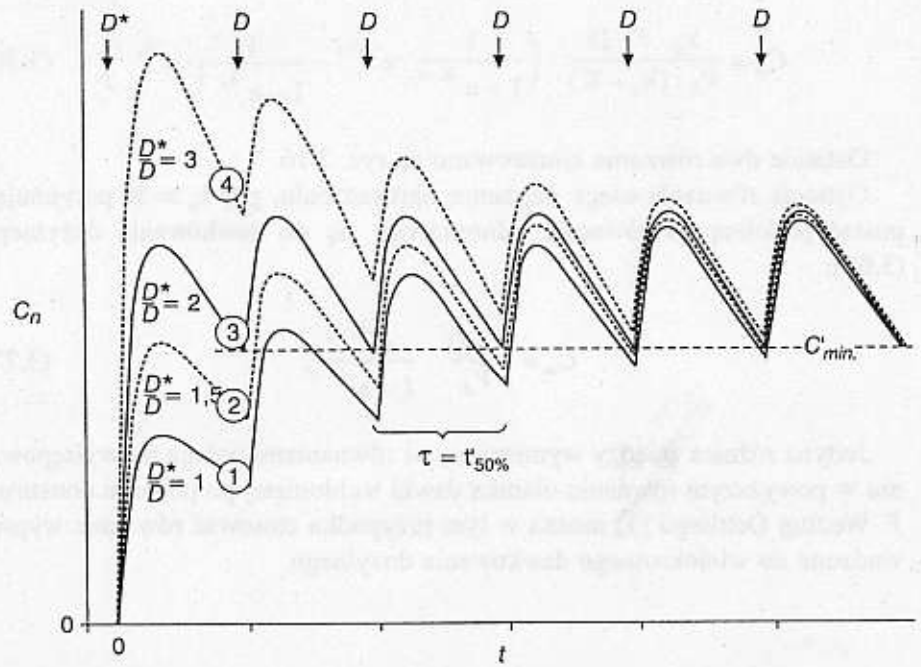
Jedyna różnica między wymienionymi równaniami polega na występowaniu w powyższym równaniu ułamka dawki wchłoniętej po podaniu doustnym F. Według Dettliego [3] można w tym przypadku stosować równania wyprowadzone do wielokrotnego dawkowania dożylnego.

Średnie stężenie w stanie stacjonarnym oblicza się w następujący sposób:

$$\bar{C} = \frac{\int_0^{\tau} C_{\infty} \cdot dt}{\tau} = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{\tau \cdot V_d \cdot (k_a - K)} \cdot \left(\int_0^{\tau} \frac{e^{-K \cdot t}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} - \int_0^{\tau} \frac{e^{-k_a \cdot t}}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right) \cdot dt =$$

$$= \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_d \cdot (k_a - K)} \cdot \left[-\frac{1}{K} \cdot \left(\frac{e^{-K \cdot \tau} - 1}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \right) + \frac{1}{k_a} \left(\frac{e^{-k_a \cdot \tau} - 1}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right) \right] =$$

$$= \frac{F \cdot D \cdot k_a}{\tau \cdot V_d \cdot (k_a - K)} \cdot \left(\frac{1}{K} - \frac{1}{k_a} \right)$$



Ryc. 3.16. Stężenie leku w osoczu krwi (C_n) jako funkcja czasu (t) podczas wielokrotnego dawkowania tej samej dawki doustnej (D), w tych samych przedziałach dawkowania ([τ]) przy zastosowaniu różnych dawek inicjujących (D^*) [10].

Po sprowadzeniu do wspólnego mianownika i uproszczeniu wyrazów podobnych otrzymuje się ostateczną postać:

$$\bar{C} = \frac{F \cdot D}{\tau \cdot V_d \cdot K} \tag{3.78}$$

Równanie to różni się od analogicznego równania dla wielokrotnego dawkowania dożylnego (3.70) tylko ułamkiem wchłoniętej dawki F.

Z równania na C_{∞} można obliczyć $t_{maks.}$ W tym celu równanie to różniczkuje się względem czasu:

$$\frac{dC_{\infty}}{dt} = \frac{k_a^2 \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - K)} \cdot \left(\frac{e^{-k_a \cdot t_{maks.}}}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right) - \frac{k_a \cdot K \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - K)} \cdot \left(\frac{e^{-K \cdot t_{maks.}}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \right)$$

W czasie $t_{maks.}$ $dC_{\infty}/dt = 0$. Wobec tego:

$$\frac{k_a \cdot e^{-k_a \cdot t_{maks.}}}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} = \frac{K \cdot e^{-K \cdot t_{maks.}}}{1 - e^{-K \cdot \tau}}$$

$$\frac{k_a \cdot (1 - e^{-K \cdot \tau})}{K \cdot (1 - e^{-k_a \cdot \tau})} = \frac{e^{-K \cdot t_{maks.}}}{e^{-k_a \cdot t_{maks.}}} = e^{(k_a - K) t_{maks.}}$$

Po zlogarytmowaniu oblicza się $t_{maks.}$:

$$t_{maks.} = \frac{1}{k_a - K} \cdot \ln \frac{k_a \cdot (1 - e^{-K \cdot \tau})}{K \cdot (1 - e^{-k_a \cdot \tau})} \tag{3.79}$$

Po wstawieniu do równania (3.76) powyższej wartości $t_{maks.}$ uzyskuje się następujące wyrażenie na stężenie maksymalne leku w osoczu w stanie stacjonarnym:

$$(C_{\infty})_{maks.} = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_d \cdot (k_a - K)} \cdot \left(\frac{1}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \cdot e^{-K \cdot t_{maks.}} - \frac{1}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \cdot e^{-k_a \cdot t_{maks.}} \right) \tag{3.80}$$

Natomiast wzór na stężenie minimalne leku w osoczu krwi w stanie stacjonarnym ma podobną postać do powyższego, lecz zamiast $t_{maks.}$ występuje w nim wyłącznie τ:

$$(C_\infty)_{min.} = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_d \cdot (k_a - K)} \cdot \left(\frac{e^{-K \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} - \frac{e^{-k_a \cdot \tau}}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right) \tag{3.81}$$

Chcąc uzyskać stężenie stacjonarne już po podaniu pierwszej dawki, należy podać dawkę inicjującą, której wielkość musi być tak dobrana, aby pierwsze stężenie minimalne $(C_1)_{min.} = (C_\infty)_{min.}$:

$$\frac{F \cdot D^* \cdot k_a}{V_d \cdot (k_a - K)} \cdot (e^{-K \cdot \tau} - e^{-k_a \cdot \tau}) = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_d \cdot (k_a - K)} \left(\frac{e^{-K \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} - \frac{e^{-k_a \cdot \tau}}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right)$$

Po uproszczeniu wyrazów podobnych i sprowadzeniu do wspólnego mianownika ułamków w nawiasie po prawej stronie otrzymuje się następujące wyrażenie:

$$D^* \cdot (e^{-K \cdot \tau} - e^{-k_a \cdot \tau}) = D \cdot \frac{e^{-K \cdot \tau} - e^{-k_a \cdot \tau} \cdot e^{-K \cdot \tau} - e^{-k_a \cdot \tau} + e^{-K \cdot \tau} \cdot e^{-k_a \cdot \tau}}{(1 - e^{-K \cdot \tau}) \cdot (1 - e^{-k_a \cdot \tau})}$$

$$\frac{D^*}{D} = \frac{1}{(1 - e^{-K \cdot \tau}) \cdot (1 - e^{-k_a \cdot \tau})}$$

Jeżeli poda się dawkę podtrzymującą po zakończeniu fazy absorpcji, to $e^{-k_a \cdot \tau} \to 0$, a równanie powyższe przyjmie postać identyczną jak dla podania dożylnego (3.74).

Pod wieloma względami kumulacja leku w wyniku dawkowania wielokrotnego jest taka sama, jak w następstwie wlewu dożylnego ze stałą prędkością. Dlatego średnią masę leku w stanie stacjonarnym można łatwo wyliczyć na podstawie definicji stanu stacjonarnego. W tym stanie średnia prędkość wlewu leku musi być równa prędkości średniej jego eliminacji z organizmu. Oznacza to również, że masa leku wchłonięta równa jest masie leku wyeliminowanej z organizmu. Można w związku z tym napisać, że średnia prędkość wlewu dożylnego jest równa iloczynowi stałej szybkości eliminacji i średniej masy leku wyeliminowanego w stanie stacjonarnym, czyli średniej szybkości eliminacji pierwszego rzędu w stanie stacjonarnym [28]:

$$\frac{F \cdot D}{\tau} = K \cdot \bar{X}$$

lub

$$\frac{F \cdot D}{\tau} = Cl \cdot \bar{C}$$

Po podstawieniu $K = 0{,}693/t_{0,5}$ otrzymuje się fundamentalne zależności z pierwszego równania:

$$\bar{X} = 1{,}44 \cdot F \cdot D \cdot \frac{t_{0,5}}{\tau} \tag{3.82}$$

lub z drugiego z powyższych:

$$\bar{C} = \frac{F}{Cl} \cdot \frac{D}{\tau} \tag{3.83}$$

Te podstawowe zależności pokazują, jak zależy średnia masa leku w stanie stacjonarnym od prędkości dawkowania, dostępności biologicznej (F) i od biologicznego okresu półtrwania oraz jak odpowiadające jej średnie stężenie w stanie stacjonarnym zależy od pierwszych dwóch czynników i od klirensu. Kumulacja leku nie jest więc zjawiskiem, które nie zależy więc ani od właściwości leku, ani też od tego, że jedne leki kumulują się łatwo, a inne nie, lecz szczególnie stopień kumulacji jest następstwem częstości dawkowania ($t_{0,5}/\tau$) i oczywiście wartości $t_{0,5}$. Średnia masa leku w stanie stacjonarnym zwiększa się wprost proporcjonalnie do częstości dawkowania. Fluktuacje stężeń w stanie stacjonarnym $\left[\frac{(C_\infty)_{maks.}}{(C_\infty)_{min.}}\right]$ są tym mniejsze, im większa jest częstość dawkowania. Równania (3.77) i (3.78) mają zastosowanie nawet wówczas, gdy wchłanianie leku zachodzi w czasie całego przedziału dawkowania, a nawet trwa dłużej. Wolne wchłanianie leku ma bowiem wpływ na stopień fluktuacji stężeń leku w stanie stacjonarnym, a nie na jego średnie stężenie. Maksymalne stężenie w stanie stacjonarnym jest zawsze zbliżone do średniego stężenia w stanie stacjonarnym, jeżeli przedział dawkowania jest mniejszy od 1,5 wartości $t_{0,5}$, niezależnie od drogi podania lub szybkości wchłaniania. W obydwu przypadkach zależność między dawką podtrzymującą i inicjującą jest bardzo prosta:

$$D = K \cdot \tau \cdot D^* \tag{3.84}$$

Zależność powyższą wyprowadza się ze wzoru (3.74) przy założeniu, że $K\tau$ zbliża się do 0 (< 0,2), bo wtedy funkcja $(1 - e^{K\tau})$ dąży do wartości $K\tau$. Błąd popełniany przy stosowaniu tego równania nie przewyższa 20%, jeżeli lek podaje się dożylnie częściej niż wartość $2t_{0,5}$. Przy stosowaniu leku pozanaczyniowo błąd ten jest nawet mniejszy. Średnie stężenie w stanie stacjonarnym można wyliczyć z równania (3.78) niezależnie od drogi podania i postaci leku pod warunkiem, że dostępność biologiczna i klirens są także niezależne od czasu i od dawki. Schemat dawkowania można tak zaplanować, aby utrzymać stężenia leku w zakresie tzw. *okna terapeutycznego*. Okno terapeutyczne definiuje się za pomocą granicznych stężeń dolnego (C_{dolne}) i górnego ($C_{górne}$). Maksymalny przedział dawkowania ($\tau_{maks.}$) i maksymalną dawkę podtrzymującą ($D_{maks.}$) można obliczyć z następujących równań:

$$C_{dolne} = C_{górne} \cdot e^{-K\tau_{maks.}}$$

Występujący tutaj maksymalny przedział czasu, w którym utrzymane są powyższe stężenia graniczne, wylicza się z powyższego równania po uprzednim zlogarytmowaniu

$$\tau_{maks.} = \frac{\ln(C_{górne}/C_{dolne})}{K}$$

Po wprowadzeniu do tego wzoru czasu $t_{0,5}$

$$\tau_{maks.} = 1{,}44 \cdot t_{0,5} \cdot \ln(C_{górne}/C_{dolne}) \qquad (3.85)$$

Maksymalną dawkę podtrzymującą, którą należy podać w przedziale dawkowania $\tau_{maks.}$, wyliczy się zatem następująco:

$$D_{maks.} = \frac{V_d}{F} \cdot (C_{górne} - C_{dolne}) \qquad (3.86)$$

Jeżeli podzieli się tę dawkę przez $\tau_{maks.}$, to uzyska się w następującym równaniu, wynikającym także z równania (3.78), średnie stężenie w stanie stacjonarnym:

$$\frac{D_{maks.}}{\tau_{maks.}} = \frac{Cl}{F} \cdot \bar{C}$$

Po podzieleniu równań (3.86) przez (3.85) i po przyrównaniu otrzymanego stosunku do powyższego równania otrzymuje się następujące wyrażenie na średnie stężenie w stanie stacjonarnym:

$$\bar{C} = \frac{(C_{górne} - C_{dolne})}{\ln(C_{górne}/C_{dolne})} \qquad (3.87)$$

Istnieją dwie metody ustalenia właściwego schematu dawkowania. Jedna polega na ustaleniu prędkości dawkowania zapewniającej właściwe stężenie średnie. W drugiej wychodzi się z odpowiedniego stężenia maksymalnego i oblicza odpowiednią prędkość dawkowania.

Jeżeli wyliczony z równania (3.85) przedział dawkowania oraz odpowiadająca mu dawka podtrzymująca (równanie 3.86) są ze względów praktycznych mało realne do zastosowania, to można odpowiednią dawkę podtrzymującą (D) wyliczyć dla nowego, proponowanego przedziału dawkowania (τ) z odpowiedniej proporcji:

$$D = (D_{maks.}/\tau_{maks.}) \cdot \tau$$

Właściwą dawkę inicjującą dla wyliczonych wartości D i τ obliczy się z równania (3.74).

Obecnie produkuje się leki o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej, które w znacznym stopniu zmniejszają fluktuacje stężeń w stanie stacjonarnym. Przykładem może być podawanie dziecku doustnie teofiliny ($t_{0,5}$ = 4 h), której okno terapeutyczne wynosi 6–20 mg/l. Wchłanianie tego leku z klasycznych postaci jest bardzo szybkie. Chcąc utrzymać stężenie w podanym przedziale dawkowania, musi on być stosunkowo krótki (6 h), co nie jest zbyt wygodne. Produkowana obecnie postać o kontrolowanym uwalnianiu pozwala zwiększyć przedział dawkowania do 12 h, zapewniając stężenie w osoczu w zakresie okna terapeutycznego. Trzeba w tym przypadku zwiększyć dawkę 2-krotnie. Leki o kontrolowanym uwalnianiu nie mają zastosowania dla substancji leczniczych o długim biologicznym okresie półtrwania (> 12 h). Dla tych leków przedział dawkowania nie wymaga wydłużenia. Ponadto postać o przedłużonym uwalnianiu mogłaby w przypadku tych leków spowodować transport do jelita grubego i jego wydalenie przed wchłonięciem, które na ogół ma miejsce w jelicie cienkim i(lub) w żołądku. Leki o opóźnionym uwalnianiu są przede wszystkim wskazane w przypadku wstrzyknięć domięśniowych i podskórnych. Chodzi o to, aby wstrzyknięcia wykonywać jak najrzadziej (raz na tydzień lub miesiąc, a najlepiej w jednorazowej dawce).

Z pomiarów uzyskanych podczas dawkowania wielokrotnego można obliczyć stosunek klirensu do dostępności biologicznej [28]:

$$\frac{Cl}{F} = \frac{(D/\tau)}{\bar{C}}$$

Średnie stężenie w stanie stacjonarnym wylicza się ze stosunku AUC w zakresie jednego przedziału dawkowania do przedziału dawkowania w stanie stacjonarnym.

Z powyższego równania można także wyliczyć względną dostępność biologiczną dla dwóch postaci (A i B) tego samego leku (F_r):

$$F_r = \frac{(\bar{C})_B}{(\bar{C})_A} \cdot \frac{(D/\tau)_A}{(D/\tau)_B}$$

4

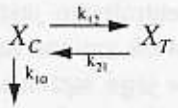
OTWARTY MODEL DWUKOMPARTMENTOWY W STACJONARNYCH PROCESACH LINIOWYCH

Model dwukompartmentowy jest bardziej realistycznym modelem farmakokinetycznym od jednokompartmentowego. Oznaczając stężenie leku w osoczu w krótkich przedziałach czasowych, tuż po wstrzyknięciu dożylnym, zauważa się, że półlogarytmiczny wykres zmian stężenia jako funkcja czasu ma przebieg dwufazowy (czasem nawet trójfazowy), a równanie opisujące taką krzywą jest równaniem dwu- lub trójwykładniczym. Szybkie i nie układające się na linii prostej zmiany stężenia leku w osoczu ilustrują głównie fazę dystrybucji leku w organizmie. Końcowy, liniowy w skali półlogarytmicznej odcinek takiego wykresu określa głównie fazę eliminacji leku z krwi różnymi możliwymi drogami. Faza dystrybucji może trwać tylko kilka minut, kilka godzin lub nawet dni. Narządy i tkanki silnie ukrwione, takie jak wątroba lub nerki, powinny być podatne na szybką dystrybucję leków. Krew i łatwo dostępne dla leku płyny i tkanki (narządy) silnie ukrwione można uważać za jednostkę kinetycznie homogeniczną zwaną kompartmentem centralnym. Kinetyczna homogeniczność niekoniecznie znaczy, że stężenie leku we wszystkich tkankach kompartmentu centralnego jest w danym czasie identyczne. Oznacza ona jednak, że jakakolwiek zmiana stężenia leku w osoczu znajduje swój ilościowy wyraz w zmianie jego stężenia w pozostałych tkankach zaliczanych do kompartmentu centralnego. Stężenie leku wykazującego model dwu- lub wielokompartmentowy powinno się zmniejszać szybciej we wszystkich tkankach i płynach kompartmentu centralnego podczas fazy dystrybucji niż podczas fazy postdystrybucyjnej. Natomiast stężenie leku w słabo perfundowanych tkankach, stanowiących *kompartment* zwany *tkankowym* lub *peryferyjnym*, najpierw się zwiększa aż do osiągnięcia pewnego maksimum, a potem zmniejsza podczas fazy dystrybucji. Po pewnym czasie osiąga stan równowagi postdystrybucyjnej w kompartmentach centralnym i peryferyjnym. Z chwilą osiągnięcia stanu równowagi ubytek leku z osocza następuje zgodnie z równaniem monowykładniczym, wskazującym na kinetyczną homoge-

niczność w odniesieniu do stężeń leku we wszystkich płynach ustrojowych i tkankach. Przynależność do danego kompartmentu (centralnego lub peryferyjnego) zależy często od właściwości danego leku. Na przykład mózg jest narządem silnie perfundowanym krwią, ale wyraźnie oddzielonym od krwi barierą lipidową. Z tego względu w odniesieniu do leków lipofilowych mózg będzie zaliczany do kompartmentu centralnego, natomiast w przypadku leków hydrofilowych uwzględnia się go raczej jako część kompartmentu peryferyjnego. Liczba potęg wymaganych do opisu krzywej stężenia leku w osoczu krwi jako funkcji czasu (jednorazowa dawka dożylna) określa liczbę kinetycznie homogenicznych kompartmentów, do których lek ulega w organizmie dystrybucji z mierzalną prędkością. Można wyróżnić kilka rodzajów modeli n-kompartmentowych dla krzywej n-wykładniczej. Zależy to od eliminacji leku, która może następować z kompartmentu centralnego lub peryferyjnego, lub może zachodzić kombinacja eliminacji z tych kompartmentów, przy czym kompartmentów peryferyjnych może być kilka. Zwykle zakłada się, że eliminacja następuje z kompartmentu centralnego. Za słusznością takiego założenia przemawia to, że te narządy są dobrze ukrwione, w których następuje biotransformacja i wydalanie leków (wątroba, nerki).

4.1. Jednorazowa dawka dożylna

Najprostszy model dwukompartmentowy można zilustrować następującym schematem:



gdzie: X_C i X_T – masa leku w kompartmencie centralnym i tkankowym,
k_{12}, k_{21} i k_{10} – stałe szybkości pierwszego rzędu kolejno: dystrybucji leku z kompartmentu centralnego (1) do tkankowego (2), z tkankowego (2) do centralnego (1) i eliminacji z kompartmentu centralnego (1) na zewnątrz kompartmentu centralnego (0).

W celu znalezienia wyrażeń na X_C i X_T jako funkcji czasu należy napisać równania różniczkowe na szybkość zmian masy leku w poszczególnych kompartmentach:

$$\frac{dX_C}{dt} = k_{21} \cdot X_T - (k_{12} + k_{10}) \cdot X_C \tag{4.1}$$

$$\frac{dX_T}{dt} = k_{12} \cdot X_C - k_{21} \cdot X_T \tag{4.2}$$

Równanie (4.1) przekształca się w następujący sposób:

$$k_{21} \cdot X_T = \frac{dX_C}{dt} + (k_{12} + k_{10}) \cdot X_C \tag{4.3}$$

Równanie (4.1) różniczkuje się względem czasu:

$$\frac{d^2X_C}{dt^2} = k_{21} \cdot \frac{dX_T}{dt} - (k_{12} + k_{10}) \cdot \frac{dX_C}{dt}$$

Do ostatniego wzoru wstawia się równanie (4.2):

$$\frac{d^2X_C}{dt^2} = k_{21} \cdot (k_{12} \cdot X_C - k_{21} \cdot X_T) - (k_{12} + k_{10}) \cdot \frac{dX_C}{dt}$$

Obecnie wstawia się równanie (4.3):

$$\frac{d^2X_C}{dt^2} = k_{21} \cdot \left\{ k_{12} \cdot X_C - \left[\frac{dX_C}{dt} + (k_{12} + k_{10}) \cdot X_C \right] \right\} - (k_{12} + k_{10}) \cdot \frac{dX_C}{dt} =$$

$$= k_{21} \cdot k_{12} \cdot X_C - k_{21} \cdot \frac{dX_C}{dt} - k_{21} \cdot k_{12} \cdot X_C - k_{21} \cdot k_{10} \cdot X_C - (k_{12} + k_{10}) \cdot \frac{dX_C}{dt}$$

Po redukcji wyrazów podobnych i prostych działaniach algebraicznych otrzymuje się następujące liniowe równanie różniczkowe drugiego rzędu o stałych współczynnikach:

$$\frac{d^2X_C}{dt} + (k_{12} + k_{21} + k_{10}) \cdot \frac{dX_C}{dt} + k_{21} \cdot k_{10} \cdot X_C = 0 \tag{4.4}$$

Powyższe równanie można także napisać w postaci:

$$a \cdot X_C'' + b \cdot X_C' + c \cdot X_C = 0$$

gdzie: $a = 1$, $b = k_{12} + k_{21} + k_{10}$, $c = k_{21}\, k_{10}$.

Równanie powyższe można napisać w postaci następującego równania charakterystycznego:

$$r^2 + (k_{12} + k_{21} + k_{10}) \cdot r + k_{21} \cdot k_{10} = 0 \tag{4.5}$$

Rozwiązaniem równania (4.4), czyli jego całką, jest:

$$X_C = C_1 \cdot e^{r_1 \cdot t} + C_2 \cdot e^{r_2 \cdot t} \tag{4.6}$$

W równaniu (4.4) wartości poszczególnych pochodnych przedstawiają się następująco:

$$X_C = e^{r \cdot t},\ X_C' = r \cdot e^{r \cdot t},\ X_C'' = r^2 \cdot e^{r \cdot t}$$

Równanie (4.5) rozwiązuje się jako równanie kwadratowe. W tym celu oblicza się Δ i pierwiastki r_1 i r_2 tego równania:

$$\Delta = (k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4 \cdot k_{21} \cdot k_{10}$$

$$r_1 = \frac{-(k_{12} + k_{21} + k_{10}) + \sqrt{\Delta}}{2} = -\alpha$$

$$r_2 = \frac{-(k_{12} + k_{21} + k_{10}) - \sqrt{\Delta}}{2} = -\beta$$

Otrzymane pierwiastki wstawia się do równania (4.6):

$$X_C = C_1 \cdot e^{-\alpha \cdot t} + C_2 \cdot e^{-\beta \cdot t} \tag{4.7}$$

gdzie: C_1 i C_2 – stałe całkowania, które znajduje się z warunków początkowych:
gdy $t = 0 \Rightarrow X_C = X_{C_0}$ i $X_T = 0$.

Przy powyższych założeniach równanie (4.1) przyjmuje postać:

$$X_C' = -(k_{12} + k_{10}) \cdot X_{C_0}$$

Obecnie oblicza się pochodną dla równania (4.7):

$$X_C' = -\alpha \cdot C_1 \cdot e^{-\alpha \cdot t} - \beta \cdot C_2 \cdot e^{-\beta \cdot t} \tag{4.8}$$

Do równań (4.7) i (4.8) wstawia się warunki początkowe i zestawia się układ równań z dwiema niewiadomymi:

$$\begin{cases} X_{C_0} = C_1 + C_2 \\ -(k_{12} + k_{10}) \cdot X_{C_0} = -\alpha \cdot C_1 - \beta \cdot C_2 \end{cases}$$

Obecnie rozwiązuje się powyższy układ równań w celu znalezienia 2 niewiadomych C_1 i C_2.

$$C_1 = X_{C_0} - C_2$$

$$-(k_{12} + k_{10}) \cdot X_{C_0} = -\alpha \cdot (X_{C_0} - C_2) - \beta \cdot C_2$$

$$(\alpha - k_{12} - k_{10}) \cdot X_{C_0} = \alpha \cdot C_2 - \beta \cdot C_2$$

$$C_2 = \frac{X_{C_0}}{\alpha - \beta} \cdot (\alpha - k_{12} - k_{10})$$

Za α wstawia się poprzednio wyprowadzoną wartość oraz pozostałe dwie stałe szybkości sprowadza się do wspólnego mianownika:

$$C_2 = \frac{X_{C_0}}{\alpha - \beta} \cdot \frac{k_{12} + k_{21} + k_{10} - 2k_{12} - 2k_{10} - \sqrt{\Delta}}{2}$$

$$C_2 = \frac{X_{C_0}}{\alpha - \beta} \cdot \frac{-(k_{12} + k_{21} + k_{10}) - \sqrt{\Delta} + 2k_{21}}{2}$$

Po podstawieniu $-\beta$ otrzymuje się ostateczny wzór:

$$C_2 = (k_{21} - \beta) \cdot \frac{X_{C_0}}{\alpha - \beta}$$

Obecnie można wyprowadzić wzór na C_1:

$$C_1 = X_{C_0} - (k_{21} - \beta) \cdot \frac{X_{C_0}}{\alpha - \beta} = \frac{X_{C_0} \cdot (\alpha - \beta) - X_{C_0} \cdot (k_{21} - \beta)}{\alpha - \beta} =$$

$$= \frac{X_{C_0} \cdot (\alpha - \beta - k_{21} + \beta)}{\alpha - \beta}$$

$$C_1 = (\alpha - k_{21}) \cdot \frac{X_{C_0}}{\alpha - \beta}$$

Po wstawieniu obliczonych wartości stałych całkowania C_1 i C_2 do równania (4.7) otrzymuje się:

$$X_C = \frac{X_{C_0}}{\alpha - \beta} \cdot [(\alpha - k_{21}) \cdot e^{-\alpha \cdot t} + (k_{21} - \beta) \cdot e^{-\beta \cdot t}]$$

Po przeliczeniu na stężenie:

$$C = \frac{X_{C_0}}{V_d \cdot (\alpha - \beta)} \cdot [(\alpha - k_{21}) \cdot e^{-\alpha \cdot t} + (k_{21} - \beta) \cdot e^{-\beta \cdot t}]$$

W celu uproszczenia powyższego wzoru dokonuje się następujących podstawień:

$$A = \frac{X_{C_0} \cdot (\alpha - k_{21})}{V_d \cdot (\alpha - \beta)} \qquad B = \frac{X_{C_0} \cdot (k_{21} - \beta)}{V_d \cdot (\alpha - \beta)}$$

$$C = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t} \tag{4.9}$$

W celu obliczenia stałych A, B, α i β stosuje się tzw. technikę odejmowania i metodę najmniejszych kwadratów.

Równanie (4.9) upraszcza się przy założeniach, że procesy dystrybucji są dużo szybsze niż procesy eliminacji. Wtedy bowiem $\alpha \gg \beta$ a $e^{-\alpha \cdot t} \Rightarrow 0$ i przyjmuje postać:

$$C = C' = B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

Jego postać logarytmiczna przedstawia się następująco:

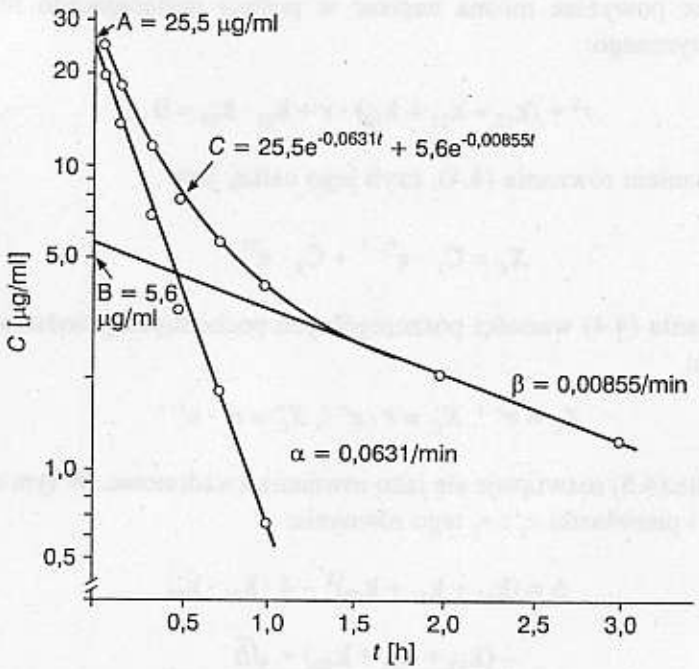
$$\ln C' = \ln B - \beta \cdot t$$

Z otrzymanego równania wynika, że końcowy odcinek półlogarytmicznej zależności stężenia leku we krwi stanowi dla modelu dwukompartmentowego linię prostą (ryc. 4.1).

Współczynnik kierunkowy tej prostej równa się $-\beta$, a jej wartość przecięcia wynosi B (ryc. 4.1). W celu znalezienia A i α stosuje się wspomnianą wyżej tzw. technikę odejmowania:

$$C - C' = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t} - B \cdot e^{-\beta \cdot t} = A \cdot e^{-\alpha \cdot t}$$

$$\ln(C - C') = \ln A - \alpha \cdot t$$



Ryc. 4.1. Półlogarytmiczna zależność zmian stężenia leku w osoczu krwi C [µg/ml] jako funkcja czasu t [h] w modelu dwukompartmentowym po podaniu jednorazowej dawki dożylnej i zastosowaniu tzw. techniki odejmowania [10].

Z ostatniego równania wynika, że półlogarytmiczna zależność różnic stężeń $(C - C')$ stanowi również linię prostą w funkcji czasu w modelu dwukompartmentowym, której współczynnik kierunkowy równa się $-\alpha$, a wartość przecięcia wynosi A (ryc. 4.1).

Jak teraz znaleźć stałe szybkości pierwszego rzędu charakteryzujące model dwukompartmentowy (k_{12}, k_{21}, k_{10})? W tym celu mnoży się przez siebie uprzednio znalezione wartości α i β:

$$\alpha \cdot \beta = \frac{1}{4} \cdot [(k_{12} + k_{21} + k_{10}) - \sqrt{\Delta}]\,[(k_{12} + k_{21} + k_{10}) + \sqrt{\Delta}] =$$

$$= \frac{1}{4} \cdot [(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - \Delta] =$$

$$= \frac{1}{4} \cdot [(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - (k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 + 4 \cdot k_{21} \cdot k_{10}]$$

Po redukcji wyrazów podobnych otrzymuje się bardzo prosty wzór:

$$\alpha \cdot \beta = k_{21} \cdot k_{10} \tag{4.10}$$

Obecnie oblicza się sumę tych samych hybryd stałych szybkości $\alpha + \beta$:

$$\alpha + \beta = \frac{1}{2} \cdot [(k_{12} + k_{21} + k_{10}) - \sqrt{\Delta}] + \frac{1}{2} \cdot [(k_{12} + k_{21} + k_{10}) + \sqrt{\Delta}]$$

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10} \tag{4.11}$$

Najpierw znajduje się stałą k_{21}. W tym celu znajduje się wartości X_{C_0}/V_d ze wzorów poprzednio wyprowadzonych na A i B i przyrównuje się prawe strony otrzymanych równań:

$$\frac{A \cdot (\alpha - \beta)}{\alpha - k_{21}} = \frac{B \cdot (\alpha - \beta)}{k_{21} - \beta}$$

$$A \cdot (\alpha - \beta) \cdot (k_{21} - \beta) = B \cdot (\alpha - \beta) \cdot (\alpha - k_{21})$$

$$A \cdot (k_{21} - \beta) = B \cdot (\alpha - k_{21})$$

$$A \cdot k_{21} - A \cdot \beta = B \cdot \alpha - B \cdot k_{21}$$

Ostatecznie otrzymuje się następujący wzór na k_{21}:

$$k_{21} = \frac{A \cdot \beta + B \cdot \alpha}{A + B} \tag{4.12}$$

Znając k_{21} oblicza się k_{10} ze wzoru (4.10):

$$k_{10} = \frac{\alpha \cdot \beta}{k_{21}} \tag{4.13}$$

Natomiast k_{12} oblicza się ze wzoru (4.11):

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10} \tag{4.14}$$

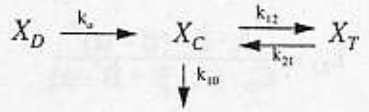
Z równania różniczkowego (4.2) można wyprowadzić równanie na ilość leku w kompartmencie tkankowym, które przedstawia się następująco [27]:

$$X_T = \frac{X_0 \cdot k_{12}}{\alpha - \beta} \cdot (e^{-\beta \cdot t} - e^{-\alpha \cdot t})$$

gdzie: X_0 – podana dożylnie dawka.

4.2. Jednorazowa dawka pozanaczyniowa

Model jest następujący:

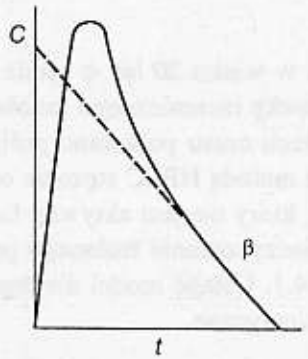


Na podstawie tego modelu można napisać odpowiednie równania różniczkowe, a następnie, po ich rozwiązaniu przez całkowanie, można znaleźć najbardziej nas interesujący wzór na stężenie leku we krwi, którą zalicza się do kompartmentu centralnego. Wzór ten przedstawia się następująco [27]:

$$C = B \cdot e^{-\beta \cdot t} + A \cdot e^{-\alpha \cdot t} - C_0 \cdot e^{-k_a \cdot t} \tag{4.15}$$

gdzie: C_0 – stężenie początkowe leku w miejscu podania pozanaczyniowego (żołądek, mięśnie, tkanka podskórna, jelito cienkie, kanał odbytu, macica lub inne).

Wykres półlogarytmiczny tej zależności jest bardzo charakterystyczny (ryc. 4.2).



Ryc. 4.2. Półlogarytmiczna zależność zmian stężenia leku w osoczu krwi (C) jako funkcja czasu (t) w otwartym modelu dwukompartmentowym, po podaniu jednorazowej dawki pozanaczyniowej [27].

Końcowy odcinek liniowy tej funkcji pozwala znaleźć β ze współczynnika kierunkowego. Po 2-krotnym zastosowaniu techniki odejmowania znajduje się z kolejnych odcinków prostych wartości α i k_a.

Wzory na poszczególne stałe, występujące w tym modelu, są następujące [27]:

$$C_0 = A + B \tag{4.16}$$

$$k_{12} = \frac{A \cdot B \cdot (\beta - \alpha)^2}{C_0 \cdot (A \cdot \beta + B \cdot \alpha)} \tag{4.17}$$

$$k_{21} = \frac{A \cdot \beta + B \cdot \alpha}{C_0} \tag{4.18}$$

$$k_{10} = \frac{C_0}{A/\alpha + B/\beta - C_0/k_a} = \frac{C_0}{AUC_{0\to\infty}} \tag{4.19}$$

$$A = \frac{(\alpha - k_{21}) \cdot k_a}{(\alpha - \beta) \cdot (k_a - \alpha)} \cdot \frac{X_D \cdot F}{V_C} \tag{4.20}$$

$$B = \frac{(k_{21} - \beta) \cdot k_a}{(\alpha - \beta) \cdot (k_a - \beta)} \cdot \frac{X_D \cdot F}{V_C} \tag{4.21}$$

Zadanie

Zdrowemu ochotnikowi w wieku 20 lat, o masie ciała 70 kg, podano domięśniowo jednorazową dawkę racemicznego indobufenu (Ibustrin) 200 mg. W odpowiednich przedziałach czasu pobierano próbki krwi i po otrzymaniu surowicy oznaczano w niej metodą HPLC stężenie optycznie czynnego enancjomeru (–)-R-indobufenu, który nie jest aktywny farmakologicznie i dlatego może być uważany za zanieczyszczenie badanego preparatu. Otrzymane wyniki przedstawiono w tab. 4.1. Ustalić model dla tego leku i obliczyć podstawowe parametry farmakokinetyczne.

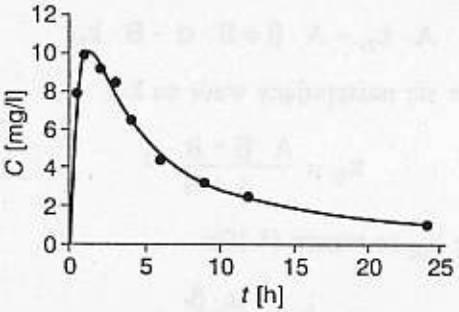
Rozwiązanie. Najpierw za pomocą programu TopFit 2.0 wybiera się model: jedno- lub dwukompartmentowy. W tym celu wprowadza się wartości stężeń oznaczonych w osoczu krwi i odpowiadające im czasy podane w tab. 4.1. Okazuje się, że najlepsze dopasowanie wyników uzyskuje się dla modelu dwukompartmentowego (ryc. 4.3).

Błąd dla różnic wartości stężeń doświadczalnych i teoretycznych, wynikających z dopasowania do modelu dwukompartmentowego jest mały, mieści się w zakresie od –6,71% do 6,19% (tab. 4.1). Również wykres półlogarytmiczny analizowanych stężeń jako funkcji czasu świadczy wyraźnie o zasadności przyjęcia modelu dwukompartmentowego (ryc. 4.4).

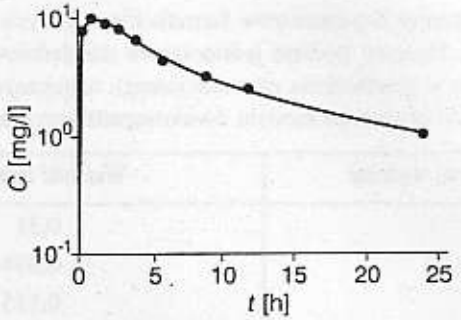
Końcowy odcinek tej krzywej (3 punkty) jest liniowy i odpowiada fazie eliminacji leku. Tę fazę eliminacji poprzedzają 2 krzywoliniowe odcinki, które odnoszą się do fazy absorpcji i dystrybucji leku między 2 kompartmenty. Ponadto program TopFit ma opcję zastosowania testów statystycznych (Aka-

Tabela 4.1. Wyniki oznaczeń stężeń enancjomeru (–)-R-indobufenu (C) [mg/l] jako funkcji czasu (t) [h] w surowicy krwi ochotnika, któremu podano jednorazową dawkę domięśniową racemicznego indobufenu 200 mg [14]

t	C oznaczone	C teoretyczne	Błąd [%]
0,5	7,89	7,82	0,83
1,0	9,90	9,93	–0,33
2,0	9,09	9,39	–3,28
3,0	8,36	7,84	6,19
4,0	6,44	6,51	–1,08
6,0	4,37	4,66	–6,71
9,0	3,18	3,14	1,13
12,0	2,47	2,34	5,45
24,0	0,98	1,03	–5,32



Ryc. 4.3. Stężenie enancjomeru lewoskrętnego (–)-R-indobufenu (C) [mg/l] w surowicy krwi ochotnika jako funkcja czasu (t) [h] po podaniu jednorazowej dawki domięśniowej racemicznego indobufenu 200 mg, opracowana za pomocą programu komputerowego TopFit 2.0 dla modelu dwukompartmentowego.



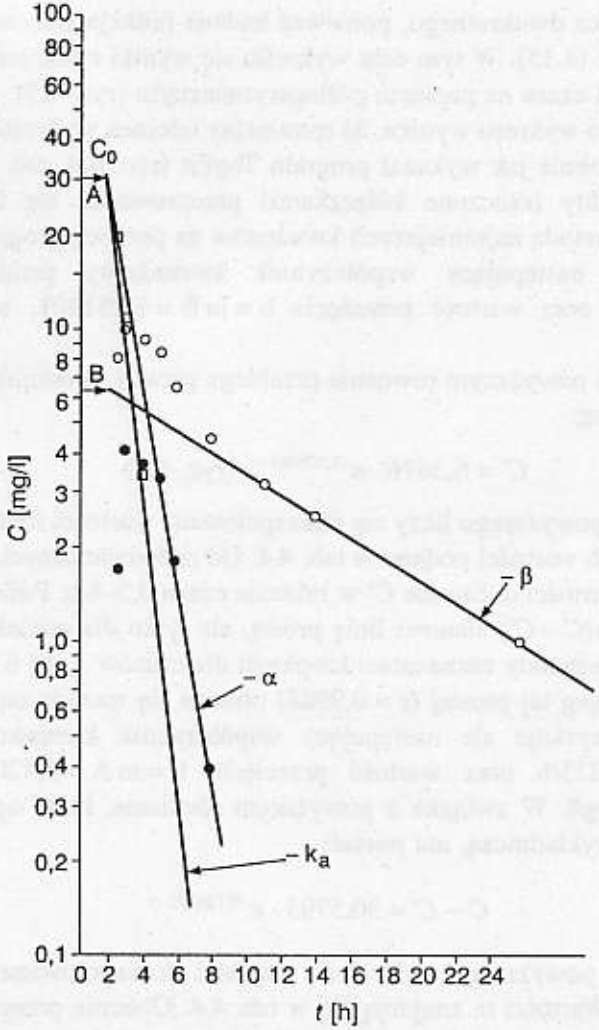
Ryc. 4.4. Półlogarytmiczny wykres zmian stężenia enancjomeru lewoskrętnego (–)-R-indobufenu (*C*) [mg/l] w surowicy krwi ochotnika jako funkcja czasu (*t*) [h] po podaniu jednorazowej dawki domięśniowej racemicznego indobufenu 200 mg, opracowany za pomocą programu komputerowego TopFit 2.0 dla modelu dwukompartmentowego.

ike AIC, Schwarz SC i Imbimbo Ib) oraz obliczenia SD, r^2 i błędu kwadratowego (SSp) dla analizowanych wyników przy użyciu w tym przypadku modelu jedno- i dwukompartmentowego (tab. 4.2). Wszystkie wartości testowe, z wyjątkiem testu Ib (niemal identyczne wartości dla obydwu modeli), są znacznie korzystniejsze dla modelu dwukompartmentowego.

Po przyjęciu modelu dwukompartmentowego program TopFit oblicza automatycznie parametry farmakokinetyczne, które podano w tab. 4.3. Obecnie wyliczymy te same parametry farmakokinetyczne tzw. metodą odejmowania,

Tabela 4.2. Testy statystyczne oceny dopasowania wyników oznaczeń stężeń (–)-R-indobufenu w surowicy krwi ochotnika jako funkcji czasu do modelu jedno- lub dwukompartmentowego

Testy statystyczne	Model dwukompartmentowy	Model jednokompartmentowy
SSp	0,475	1,37
r^2	0,999	0,996
SD	0,398	0,523
AIC	5,31	10,8
SC	6,49	11,6
Ib	0,177	0,155



Ryc. 4.5. Półlogarytmiczny wykres zmian stężenia (*C*) [mg/l] enancjomeru lewoskrętnego (–)-R-indobufenu w surowicy krwi ochotnika (punkty otoczone okręgami) jako funkcja czasu (*t*) [h] po podaniu jednorazowej dawki domięśniowej racemicznego indobufenu 200 mg, przygotowany na papierze półlogarytmicznym po 2-krotnym zastosowaniu tzw. metody odejmowania (kropki i kwadraty otaczają kolejno punkty uzyskane w wyniku pierwszego i drugiego odejmowania).

w tym przypadku dwukrotnego, ponieważ badana funkcja stanowi równanie trójwykładnicze (4.15). W tym celu wykreśla się wyniki oznaczonych stężeń w zależności od czasu na papierze półlogarytmicznym (ryc. 4.5).

Z uzyskanego wykresu wynika, że terminalny odcinek wykresu stanowi linię prostą, podobnie jak wykazał program TopFit (ryc. 4.4, tab. 4.4). Przez ostatnie 3 punkty (otoczone kółeczkami) przeprowadza się linię prostą ($r = 0{,}99988$) metodą najmniejszych kwadratów za pomocą programu Excel. Uzyskuje się następujący współczynnik kierunkowy prostej $a = \beta = -0{,}078061/h$ oraz wartość przecięcia $b = \ln B = 1{,}851221$, a więc $B = 6{,}3676$ mg/l.

W związku z powyższym równanie przebiegu prostej na odcinku terminalnym ma przebieg:

$$C' = 6{,}3676 \cdot e^{-0{,}078061 \cdot t} \text{ (ryc. 4.5).}$$

Z równania powyższego liczy się ekstrapolowane wartości funkcji dla czasów 0,5–6 h. Ich wartości podano w tab. 4.4. Od doświadczalnych wartości C odejmuje się wartości obliczone C' w zakresie czasu 0,5–6 h. Półlogarytmiczna zależność $\ln(C - C')$ stanowi linię prostą, ale tylko dla odcinka terminalnego (3 ostatnie punkty zaznaczone kropkami dla czasów 3, 4 i 6 h) (ryc. 4.5, tab. 4.4). Przebieg tej prostej ($r = 0{,}9988$) oblicza się metodą najmniejszych kwadratów. Uzyskuje się następujący współczynnik kierunkowy prostej $a = \alpha = -0{,}726275/h$ oraz wartość przecięcia $b = \ln A = 3{,}4203$, a więc $A = 30{,}5793$ mg/l. W związku z powyższym równanie, które opisuje drugą funkcję monowykładniczą, ma postać:

$$C - C' = 30{,}5793 \cdot e^{-0{,}726275 \cdot t}$$

Z równania powyższego wylicza się wartości ekstrapolowane dla czasów 0,5–2 h (C''). Wartości te znajdują się w tab. 4.4. Obecnie przeprowadza się po raz drugi odejmowanie $[C'' - (C - C')]$. Otrzymane różnice w skali półlogarytmicznej stanowią linię prostą ($r = 0{,}9998$) (ryc. 4.5). Współczynnik kierunkowy tej prostej $a = k_a = 1{,}1421/h$ oraz wartość przecięcia $b = \ln C_0 = 3{,}5353$, a więc $C_0 = 34{,}30$ mg/l. W związku z powyższym równanie, które opisuje trzecią składową funkcję wykładniczą, ma postać:

$$C''' = 34{,}30 \cdot e^{-1{,}1421 \cdot t}$$

Obecnie stosuje się wzory (4.16–4.19) w celu wyliczenia pozostałych parametrów.

Tabela 4.3. Wyniki obliczonych parametrów farmakokinetycznych (–)-R-indobufenu dla zdrowego ochotnika, któremu podano jednorazowo domięśniowo racemiczny indobufen 200 mg (100 mg w przeliczeniu na enancjomer), uzyskanych za pomocą programu TopFit po przyjęciu otwartego modelu dwukompartmentowego

Symbol parametru, wymiar	Wartość liczbowa
α [h^{-1}]	0,31
β [h^{-1}]	0,0584
k_e [h^{-1}]	0,135
k_{12} [h^{-1}]	0,0996
k_{21} [h^{-1}]	0,134
k_a [h^{-1}]	1,96
$MRT_{disp.}$ [h]	12,9
MRT_{total} [h]	13,4
$MRT_{abs.}$ [h]	0,512
V_C/F [l]	7,46
V_T/F [l]	5,53
V_{SS}/F [l]	13,0
Cl_{total}/F [ml/min]	16,8
AUC [(mg/l) h]	99,4
$t_{maks.}$[h]	1,26
$C_{maks.}$ [mg/l]	10,1
$t_{0.5(\beta)}$ [h]	11,9

F – nieznana dostępność biologiczna badanych wstrzyknięć domięśniowych.

$$C_0 = 30{,}5793 + 6{,}3676 = 36{,}95 \text{ mg/l}$$

$$k_{12} = \frac{30{,}5793 \cdot 6{,}3676 \cdot (0{,}078061 - 0{,}726275)^2}{36{,}9469 \cdot (30{,}5793 \cdot 0{,}078061 + 6{,}3676 \cdot 0{,}72675)} = 0{,}3158/h$$

$$k_{21} = \frac{36{,}9469 \cdot 0{,}078061 + 6{,}3676 \cdot 0{,}726275}{36{,}9469} = 0{,}2032/h$$

$$k_{10} = \frac{36{,}9469}{\frac{30{,}5793}{0{,}726275} + \frac{6{,}3676}{0{,}078061} - \frac{36{,}9469}{1{,}1421}} = 0{,}40456/h$$

Równanie trójwykładnicze (4.16) dla rozwiązywanego zadania przedstawia się następująco:

$$C = 6{,}37 \cdot e^{-0{,}0781 \cdot t} + 30{,}58 \cdot e^{-0{,}7263 \cdot t} - 36{,}95 \cdot e^{-1{,}1421 \cdot t}$$

Z równania tego można obliczyć wartości stężeń i skonfrontować je z wartościami doświadczalnymi (tab. 4.1). Poniżej podano obliczone wartości stężeń dla czasów kolejno 2, 4 i 24 h oraz w nawiasie odpowiadające im wartości doświadczalne znajdujące się w tab. 4.1: 8,88 (9,09), 5,951 (6,44), 0,977 (0,98) mg/l. Z porównania tych wyników można wnioskować, że wyniki obliczone są zadowalająco zbliżone do siebie. Natomiast stałe szybkości k_{12}, k_{21}, k_{10} i k_a, wyszczególnione tutaj kolejno, najpierw wyznaczone tzw. techniką odejmowania, a potem programem TopFit (w nawiasie) wykazują pewne różnice: 0,3158 (0,0996), 0,2032 (0,134), 0,0781 (0,135), 1,14 (1,96) h^{-1}. Różnice te wynikają z jednej strony z tego, że tzw. metoda odejmowania jest metodą obarczoną większym błędem, gdyż dla poszczególnych przybliżonych funkcji liniowych mamy niewiele punktów doświadczalnych (po 3), a z drugiej strony wartość k_a (1,96) została wyliczona z pierwszego liniowego odcinka półlogarytmicznej krzywej doświadczalnej, po zastosowaniu 2-krotnie metody odejmowania (ryc. 4.5), a więc może zawierać elementy fazy

Tabela 4.4. Zastosowanie tzw. metody odejmowania do interpretacji oznaczonych doświadczalnie stężeń enancjomeru (–)-R-indobufenu w surowicy krwi ochotnika (C) [mg/l], któremu podano domięśniowo jednorazową dawkę racemicznego indobufenu 200 mg, zawierającego po 100 mg każdego enancjomeru oraz wyniki obliczonych jego stężeń po ekstrapolacji z odpowiednich równań (C', C'', C''') [mg/l]

Czas [h]	C	C'	$C - C'$	C''	$C'' - (C - C') = C'''$
0,5	7,89	6,1923	1,6977	21,2771	19,5794
1,0	9,90	5,8994	4,0106	14,7914	10,7808
2,0	9,09	5,4472	3,6428	7,1547	3,5119
3,0	8,36	5,0382	3,3218	–	–
4,0	6,44	4,6598	1,7802	–	–
6,0	4,37	3,9863	0,3873	–	–
9,0	3,18	–	–	–	–
12,0	2,47	–	–	–	–
24,0	0,98	–	–	–	–

dystrybucji. Trzeba sobie także zdawać sprawę z faktu, że od ochotników nie można pobrać zbyt wielu próbek krwi, choćby ze względów etycznych. Nie udaje się ponadto w tym przypadku obliczyć objętości dystrybucji i klirensu, ponieważ nie znamy ułamka dawki wchłoniętej (F). Dlatego niektóre z podanych parametrów (tab. 4.3) należałoby podzielić przez F w celu ich obliczenia.

5

DOSTĘPNOŚĆ BIOLOGICZNA LEKÓW

Dostępność biologiczna leków (biodostępność) oznacza szybkość i stopień wchłaniania leku do krwi po podaniu pozanaczyniowym. O szybkości wchłaniania świadczy stała szybkości wchłaniania (k_a) i czas ($t_{maks.}$), w którym zostanie osiągnięte stężenie maksymalne we krwi ($C_{maks.}$). Szybkość, z jaką lek dociera do krążenia ogólnego, odgrywa ważną rolę w stanach ostrych (ból, śpiączka cukrzycowa itp.). Lek wchłaniający się zbyt wolno może nie osiągnąć wymaganego stężenia w miejscu działania mimo wchłonięcia całej dawki. Stopień wchłaniania leku jest szczególnie ważny w przypadku wielokrotnego dawkowania w chorobach przewlekłych (astma, padaczka, zakażenia itp.). Średnie stężenie leku w stanie stacjonarnym w przypadku wielokrotnego dawkowania jest wprost proporcjonalne do ilości leku wchłoniętego, lecz nie zależy od szybkości wchłaniania.

Stała szybkości wchłaniania leku występuje w równaniach szybkości zmian stężenia leku we krwi podanego pozanaczyniowo. Można ją wyznaczyć po przyjęciu odpowiedniego modelu farmakokinetycznego z wyników pomiarów stężeń leku we krwi lub jego ilości (masy) w moczu jako funkcji czasu. Równania dotyczące tych zagadnień były wyprowadzone poprzednio (rozdz. 3.2.1 i 3.2.2). Stała szybkości wchłaniania występuje w równaniu Batemana (3.32), odnoszącym się do modelu jednokompartmentowego i procesów pierwszego rzędu wchłaniania i eliminacji leku:

$$C = \frac{k_a \cdot F \cdot X_0}{V_d \cdot (k_a - K)} \cdot (e^{-K \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \tag{5.1}$$

Równanie powyższe różni się od równania (3.32) tylko występowaniem ogólnej stałej szybkości eliminacji (K) zamiast stałej szybkości eliminacji leku z moczem (k_e) oraz ułamka wchłoniętej dawki leku względem dawki dożylnej (F).

Jeżeli pojawia się czas opóźnienia wchłaniania (t_{lag}), to powyższe równanie ma postać:

$$C = \frac{k_a \cdot F \cdot X_0}{V_d \cdot (k_a - K)} \cdot (e^{-K \cdot (t - t_{lag})} - e^{k_a \cdot (t - t_{lag})}) \tag{5.2}$$

Gdy proces wchłaniania jest zerowego rzędu, a eliminacji – pierwszego rzędu, wówczas równanie (5.1) przyjmuje postać:

$$C = \frac{k_0 \cdot (e^{K \cdot T} - 1) \cdot e^{-K \cdot t}}{V_d \cdot K} \tag{5.3}$$

gdzie: T – czas zakończenia procesu wchłaniania leku; jest to wartość stała, a t jako zmienna niezależna określa czas przed zakończeniem procesu wchłaniania.

Ilość (masa) leku w moczu, po założeniu modelu jednokompartmentowego i procesów pierwszego rzędu, jest jak wiadomo (rozdział 3.2.2) nieliniową funkcją czasu:

$$X_u = \frac{k_0 \cdot k_a \cdot X_0 \cdot F}{K} \cdot \left(\frac{1}{k_a} + \frac{K \cdot e^{-k_a \cdot t}}{k_a \cdot (k_a - K)} \cdot \frac{e^{-K \cdot t}}{k_a - K} \right) \tag{5.4}$$

Równanie to różni się od równania (3.40) tylko brakiem 100% biodostępności ($F < 1$) oraz założeniem istnienia różnych dróg eliminacji leku. Niekiedy większa część dawki leku wchłania się względnie szybko, a mała jej część wchłania się wolno. Dokładne pomiary stałej k_a z powyższego równania są możliwe wówczas, gdy lek wchłania się względnie wolno, ponieważ w przeciwnym przypadku należałoby zbyt często pobierać próbki moczu, co nie jest praktycznie możliwe. Najczęściej wyznacza się wartości stałej k_a z pomiarów stężeń leku we krwi (osoczu, surowicy), stosując tzw. metodę odejmowania oraz Wagnera-Nelsona. Pierwszą z tych metod omówiono w rozdziale 3.2.3 dla modelu jednokompartmentowego i w rozdziale 4.2 dla modelu dwukompartmentowego. Metoda Wagnera-Nelsona będzie omówiona w rozdz. 5.2.

O stopniu wchłaniania leku świadczy AUC i $C_{maks.}$. AUC wykorzystuje się do obliczania bezwzględnej i względnej dostępności biologicznej. Bezwzględną (absolutną) dostępność biologiczną wyraża się stosunkiem AUC badanego leku podanego pozanaczyniowo do AUC tego leku po podaniu dożylnym (*i.v.*):

$$F = \frac{AUC_{bad.}}{AUC_{i.v.}} \tag{5.5}$$

Stosunek ten można też wyrazić w procentach. Nazywa się wtedy *stopniem dostępności biologicznej* (Extent of Bioavailability, EBA):

$$EBA = \frac{AUC_{bad.}}{AUC_{i.v.}} \cdot 100\% \tag{5.6}$$

Względną (relatywną) dostępność biologiczną (F_r) określa się stosunkiem AUC leku badanego podanego pozanaczyniowo (np. formułowanego w tabletkach) do AUC standardu, który jest uznany w skali międzynarodowej jako wiarygodny pod względem dostępności biologicznej:

$$F_r = \frac{AUC_{bad.}}{AUC_{stand.}} \tag{5.7}$$

Jako doustne standardy do określenia względnej dostępności biologicznej stosuje się także wodne i niewodne roztwory leków, a także zawiesiny i niektóre inne postacie zaakceptowane jako wzorce. W odniesieniu do leków rozpuszczalnych w wodzie wzorcem może być także roztwór wodny podany w formie wstrzyknięć domięśniowych. Dostępność biologiczną najczęściej wyznacza się z pomiarów stężeń leku we krwi, a także z ilości (masy) leku niezmetabolizowanego w moczu lub na podstawie pomiaru skutku farmakologicznego (obniżenia ciśnienia krwi, stężenia cukru we krwi, czasu krzepnięcia krwi itp.). W niektórych przypadkach można się w tym celu oprzeć na oznaczeniu stężeń metabolitów lub sumarycznej radioaktywności znakowanego leku i jego metabolitów w osoczu lub w moczu. Tę ostatnio wymienioną metodę stosuje się z konieczności, jeżeli nie dysponuje się swoistą metodą analityczną. Metody nieswoiste stosuje się także w odniesieniu do leków stosowanych w małych dawkach i wykazujących względnie duże objętości dystrybucji.

Dostępność biologiczną leków bardzo szybko metabolizowanych opiera się często na oznaczeniu głównego metabolitu w osoczu lub we krwi, ponieważ leku niezmetabolizowanego nie udaje się wtedy oznaczyć. Nieswoiste metody radioaktywne mogą być wykorzystywane tylko do określania względnej dostępności biologicznej leków, których farmakokinetyka ma charakter liniowy. Metody nieswoiste nie pozwalają uchwycić metabolizmu zachodzącego np. w jelitach lub w wątrobie podczas fazy absorpcji. Otrzyma

się w tym przypadku podwyższone wyniki dostępności biologicznej bezwzględnej. Badania dostępności biologicznej na podstawie pomiarów ilości (masy) leku wydalonego z moczem są bardzo czasochłonne, gdyż wymagane jest zbieranie moczu aż do całkowitego wydalenia leku. W przypadku niektórych leków trwa to nawet kilka dni.

Często stosuje się leki o przedłużonym działaniu (przedłużonym uwalnianiu). W zasadzie powinno się dawkować lek tak często, aby stosunek w stanie stacjonarnym $C^{SS}_{maks.}/C^{SS}_{min.}$ był mniejszy od współczynnika terapeutycznego (TI – Therapeutic Index), a dawka wystarczająco duża, aby uzyskać stężenie terapeutyczne. *Współczynnik terapeutyczny* definiuje się klasycznie jako stosunek medialnej dawki toksycznej lub śmiertelnej do medialnej dawki leczniczej. Z punktu widzenia klinicznego przydatniejsza jest definicja współczynnika terapeutycznego jako stosunku maksymalnego stężenia leku w osoczu, przy którym nie występują jeszcze objawy niepożądane, do minimalnego stężenia w osoczu, wymaganego do osiągnięcia minimalnego skutku leczniczego. W modelu jednokompartmentowym przy wielokrotnym dawkowaniu dożylnym stosunek tych stężeń jest równy $e^{K\tau}$ (równania 3.68 i 3.69):

$$e^{K \cdot \tau} \leqslant TI$$

Po zlogarytmowaniu:

$$K \cdot \tau \leqslant \ln TI$$

$$\frac{\ln 2}{t_{0,5}} \cdot \tau \leqslant \ln TI$$

$$\tau \leqslant t_{0,5} \cdot \frac{\ln TI}{\ln 2} \tag{5.8}$$

Zgodnie z powyższym wzorem lek powinien być dawkowany nie częściej niż co 1 biologiczny okres półtrwania, gdy TI = 2. W przypadku leków o bardzo krótkim $t_{0,5}$ ($\leqslant$ 6 h) i małym TI ($\leqslant$ 3), wymagane jest nieprawdopodobnie częste dawkowanie. Odnosi się to np. do teofiliny i prokainamidu. Problem ten jest jeszcze bardziej drastyczny w przypadku leków o przedłużonym uwalnianiu. Teoretycznie lek może być podawany co 3 h w dawce np. 100 mg, co 6 h (D = 200 mg), co 12 h (D = 400 mg) lub co 24 h (D = 800 mg) przez odpowiednie zmniejszanie szybkości wchłaniania leku na drodze odpowiedniego formułowania, pamiętając jednak o konieczności zachowania wymaganego stosunku $C_{maks.}/C_{min.}$. Praktycznie istnieją

jednak granice wydłużania czasu dawkowania, ponieważ w ciągu 9–12 h lek o przedłużonym działaniu znajdzie się w odcinku jelita grubego, z którego wchłanianie może być bardzo słabe.

Postać leku, dla której $t_{0,5}$ uwalniania substancji czynnej wynosi ok. 3 h, a czas wchłaniania mieści się w zakresie 9–12 h, zapewnia dostępność biologiczną 90–95%. Leki o krótkim $t_{0,5}$ i małym TI należy podawać jako postać o przedłużonym działaniu nie częściej niż 2 razy dziennie. Jednorazowe dziennie podawanie leku o przedłużonym działaniu jest właściwe w odniesieniu do substancji leczniczych o wyższym TI lub o dłuższym $t_{0,5}$. Nie ma jednak specjalnej potrzeby opracowywania form o przedłużonym uwalnianiu dla tych leków, ponieważ przedziały dawkowania nie są dla nich uciążliwe. Leki o wyraźnie wielokompartmentowej farmakokinetyce wykazują po podaniu doustnym duże wartości $C_{maks.}/C_{min.}$. Dlatego niektóre z nich trzeba podawać w przedziałach dawkowania znacznie mniejszych niż $t_{0,5}$, aby uniknąć objawów niepożądanych związanych z dużym stężeniem leku w osoczu (kompartment centralny). Względnie umiarkowane zmniejszenie stałej szybkości wchłaniania tych leków przez dostosowanie odpowiedniej postaci może w zasadniczy sposób zmniejszyć stosunek $C_{maks.}/C_{min.}$ w osoczu w stanie stacjonarnym, co pozwala także znacznie zmniejszyć częstość dawkowania. Eliminuje się w ten sposób duże maksymalne stężenie leku w osoczu związane z szybkim wchłanianiem i wolną dystrybucją.

Teoria farmakokinetyczna wskazuje na wchłanianie leku według procesu zerowego rzędu jako alternatywną metodę zmniejszenia stosunku $C_{maks.}/C_{min.}$. Gdy w tych warunkach zostanie osiągnięty stan stacjonarny, to stężenie leku w osoczu będzie stałe tak długo, jak długo będzie przebiegało wchłanianie leku. Przykładem takiego systemu o przedłużonym uwalnianiu jest elementarna pompa osmotyczna. Działanie takiej pompy, przygotowanej w formie tabletki z odpowiednim otworem, jest jednak ograniczone czasem pozostawania leku na odcinku żołądek–jelito cienkie.

W przypadku różnych dawek leku badanego i standardowego należy je uwzględnić we wzorach 5.5–5.7:

$$F = \frac{D_{i.v.} \cdot \mathrm{AUC}_{bad.}}{D_{bad.} \cdot \mathrm{AUC}_{i.v.}}$$

$$F_r = \frac{D_{stand.} \cdot \mathrm{AUC}_{bad.}}{D_{bad.} \cdot \mathrm{AUC}_{stand.}} \tag{5.9}$$

Wzory powyższe dla modelu dwukompartmentowego i podania doustnego (*p.o.*) przedstawiają się następująco:

$$\mathrm{AUC}_{p.o.} = \frac{F \cdot D_{p.o.}}{(V_\beta \cdot \beta)_{p.o.}}$$

$$\mathrm{AUC}_{i.v.} = \frac{D_{i.v.}}{(V_\beta \cdot \beta)_{i.v.}}$$

$$\frac{\mathrm{AUC}_{p.o.}}{\mathrm{AUC}_{i.v.}} = \frac{F \cdot D_{p.o.} \cdot (V_\beta \cdot \beta)_{i.v.}}{D_{i.v.} \cdot (V_\beta \cdot \beta)_{p.o.}} \tag{5.10}$$

Zakładając, że podano tę samą dawkę i że klirens był ten sam po podaniu doustnym i dożylnym, otrzymuje się z ostatniego równania równanie (5.5). Można przyjąć, że objętość dystrybucji jest identyczna dla tego samego osobnika (przy podaniu krzyżowym). Wówczas $(V_\beta)_{i.v.} = (V_\beta)_{p.o.}$.

Podstawiając $\beta = 0{,}693/t_{0,5}$ otrzymuje się z równania (5.10) równanie (5.11):

$$F = \frac{D_{i.v.} \cdot (t_{0,5})_{i.v.} \cdot \mathrm{AUC}_{p.o.}}{D_{p.o.} \cdot (t_{0,5})_{p.o.} \cdot \mathrm{AUC}_{i.v.}} \tag{5.11}$$

Równanie to uwzględnia zmianę $t_{0,5}$ u tego samego osobnika. Wzór ten jednak nie może być wykorzystywany wówczas, gdy zmiana tego parametru jest spowodowana przedłużonym wchłanianiem leku z jednej postaci w porównaniu z drugą.

Można też badać dostępność biologiczną w przypadku dawkowania wielokrotnego w stanie stacjonarnym. AUC krzywej stężenia leku w osoczu jako funkcji czasu w zakresie przedziału dawkowania (τ) w stanie stacjonarnym, po wielokrotnym podaniu tej samej dawki, jest równe AUC uzyskanemu w przypadku tej samej dawki podanej jednorazowo. Z tego względu:

$$F_r = \frac{\left(\int_0^\tau C_{SS} \cdot \mathrm{d}t\right)_{bad.}}{\left(\int_0^\tau C_{SS} \cdot \mathrm{d}t\right)_{stand.}} \tag{5.12}$$

W tym przypadku podając 2 różne postacie tego samego leku krzyżowo nie trzeba czekać do wyeliminowania poprzedniej postaci. Wystarczy jedynie podawać nową postać tego samego leku przez 4–7 wartości $t_{0,5}$ przed osiągnięciem nowego stanu stacjonarnego.

5.1. Metody obliczania AUC

Jak wiadomo EBA wylicza się z wartości AUC. Pobieranie próbek krwi w czasie nie trwa jednak do osiągnięcia stężenia we krwi w czasie t_∞ (C_∞), lecz w czasie t (C_t). Pole otrzymane przez całkowanie w czasie od 0 do t nosi nazwę tzw. obliczonego pola pod krzywą ($AUC_{obl.}$). Następnie oblicza się tzw. pole resztkowe (AUC_r). Jeżeli proces eliminacji jest procesem pierwszego rzędu, to:

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

$$AUC_{obl.} = \int_0^t C_0 \cdot e^{-K \cdot t} \cdot dt \qquad (5.13)$$

$$AUC_r = \int_t^\infty C_0 \cdot e^{-K \cdot t} \cdot dt = -\frac{C_0}{K} \cdot e^{-K \cdot t}\Big|_t^\infty = \frac{C_0 \cdot e^{-K \cdot t}}{K}$$

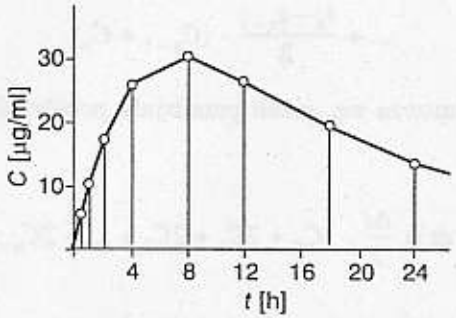
$$AUC_r = \frac{C_t}{K} \qquad (5.14)$$

Całkowite (total) pole pod krzywą (AUC_t) wyraża się wzorem:

$$AUC_t = AUC_{obl.} + AUC_r \qquad (5.15)$$

Dla dwóch postaci, charakteryzujących się ilorazem $k_a/K \geqslant 5$, AUC po upływie $1t_{0,5}$ stanowi zwykle 80% AUC wyznaczonego po upływie czasu t_∞. Gdy czas pobierania próbek zwiększy się do $2t_{0,5}$ przy tym samym ilorazie, wówczas AUC zwiększa się do 90% wartości całkowitej. Zastosowanie metody cząstkowych pól w badaniach dostępności biologicznej będzie obarczone mniejszym błędem w odniesieniu do leków o długim $t_{0,5}$ oraz dla postaci, z których lek wchłania się szybko.

Praktycznie AUC można obliczyć metodą trapezów lub przez całkowanie, np. równania Batemana w odniesieniu do podania pozanaczyniowego w modelu jednokompartmentowym. W metodzie trapezów dzieli się pole pod krzywą stężenie leku we krwi jako funkcja czasu na trapezy, przyjmując przedziały czasowe dla pobieranych próbek jako wysokość trapezu tworzącego w przybliżeniu cząstkowe pole pod krzywą, a sumy stężeń kolejnych próbek jako sumy podstaw tego trapezu (ryc. 5.1).



Ryc. 5.1. Stężenie leku (C) w osoczu krwi jako funkcja czasu (t) po podaniu jednorazowej dawki doustnej i zastosowaniu tzw. metody trapezów do obliczania pola pod krzywą [10].

Niech będzie funkcja $\Phi(t)$, która jest liniowa między kolejnymi punktami na krzywej stężenie–czas (ryc. 5.1). AUC funkcji $\Phi(t)$, tj. $\int_{t_0}^{t_n} \Phi(t) \cdot dt$, będzie przybliżeniem właściwej funkcji $f(t)$, tj. $\int_{t_0}^{t_n} f(t) \cdot dt$. Całkę tę można wyrazić jako sumę:

$$\int_{t_0}^{t_n} \Phi(t) \cdot dt = \int_{t_0}^{t_1} \Phi(t) \cdot dt + \int_{t_1}^{t_2} \Phi(t) \cdot dt + \ldots + \int_{t_{n-1}}^{t_n} \Phi(t) \cdot dt$$

Każda całka po prawej stronie równania stanowi powierzchnię trapezu (z wyjątkiem pierwszej, która jest polem trójkąta prostokątnego). Pole trapezu stanowi połowę iloczynu sumy podstaw trapezu i jego wysokości (ryc. 5.1):

$$\int_{t_0}^{t_1} \Phi(t) \cdot dt = \frac{C_0 + C_1}{2} \cdot (t_1 - t_0) = \frac{t_1 - t_0}{2} \cdot (C_0 + C_1)$$

$$\int_{t_0}^{t_n} \Phi(t) \cdot dt = \frac{t_1 - t_0}{2} \cdot (C_0 + C_1) + \frac{t_2 - t_1}{2} \cdot (C_1 + C_2) + \ldots$$

$$\ldots + \frac{t_n - t_{n-1}}{2} \cdot (C_{n-1} + C_n) \tag{5.16}$$

Równanie to upraszcza się, jeżeli przedziały pobierania próbek są równe (Δt):

$$\int_{t_0}^{t_n} \Phi(t) \cdot dt = \frac{\Delta t}{2} \cdot (C_0 + 2C_1 + 2C_2 + \ldots + 2C_{n-1} + C_n)$$

Równanie (5.16) można też zapisać następująco:

$$\int_{t_0}^{t_n} \Phi(t) \cdot dt = \sum_{i=0}^{n-1} \frac{t_{i+1} - t_i}{2} \cdot (C_i + C_{i+1}) \tag{5.17}$$

Jeżeli pobierze się 11 próbek krwi (razem z próbką w czasie $t_0 = 0$), to $n = 11$. Trzeba w tym przypadku obliczyć pole 10 trapezów (pierwszą figurą geometryczną jest jednak wtedy trójkąt). Im więcej próbek krwi pobrano, tym bardziej AUC_{trap} zbliża się do wartości prawdziwej AUC.

Całkowanie równania Batemana (3.33) prowadzi do następującego wyrażenia na AUC:

$$AUC = \int_0^{\infty} (B \cdot e^{-K \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t}) \cdot dt$$

$$AUC = \left[-\frac{B}{K} \cdot e^{-K \cdot t} + \frac{A}{k_a} \cdot e^{-k_a \cdot t} \right]_0^{\infty}$$

$$AUC = \frac{B}{K} - \frac{A}{k_a} \tag{5.18}$$

W wyniku całkowania równania Batemana (3.33) uzyskuje się zbyt niskie wartości AUC, wówczas gdy występuje opóźnienie wchłaniania (t_{lag}), gdyż w czasie poniżej t_0 występują teoretycznie ujemne wartości stężeń. Z tego względu do równania (3.33) należy wprowadzić t_{lag}:

$$C = B \cdot e^{-K \cdot (t - t_{lag})} - A \cdot e^{-k_a (t - t_{lag})} \tag{5.19}$$

Równanie jest modyfikacją równania Batemana, które nazywa się również *równaniem Garretta* [21]. Równanie (3.33) należy scałkować w granicach od t_{lag} do t_∞, aby otrzymać prawdziwe wartości AUC:

$$AUC = \int_{t_{lag}}^{\infty} (B \cdot e^{-K \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t}) \cdot dt = \left[-\frac{B}{K} \cdot e^{-K \cdot t} + \frac{A}{k_a} \cdot e^{-k_a \cdot t} \right]_{t_{lag}}^{\infty}$$

$$AUC = \frac{B \cdot e^{-K \cdot t_{lag}}}{K} - \frac{A \cdot e^{-k_a \cdot t_{lag}}}{k_a} \tag{5.20}$$

Wymiar AUC wynosi najczęściej mg h ml^{-1} lub g h l^{-1}.

5.2. Obliczanie stałej szybkości wchłaniania metodą Wagnera-Nelsona

Metoda ta może być stosowana niezależnie od rzędowości procesu. Konieczne jest tylko przyjęcie modelu jednokompartmentowego. Ilość leku wchłoniętą do krążenia ogólnoustrojowego (X_A) wyraża się w dowolnym czasie następującym wzorem:

$$X_A = X + X_E$$

gdzie: X – ilość leku we krwi w danym czasie,
X_E – ilość leku wyeliminowana z krwi wszelkimi możliwymi drogami (w tym także na drodze metabolizmu).

Po zróżniczkowaniu powyższego równania uzyskuje się:

$$\frac{dX_A}{dt} = \frac{dX}{dt} + \frac{dX_E}{dt}$$

Pochodna dX_E/dt (szybkość eliminacji leku z krwi) z definicji jest równa w procesie pierwszego rzędu iloczynowi ilości leku we krwi i stałej szybkości eliminacji:

$$\frac{dX_E}{dt} = K \cdot X$$

$$\frac{dX_A}{dt} = \frac{dX}{dt} + K \cdot X$$

Ilości (masy) po prawej stronie można zastąpić stężeniami po pomnożeniu przez V_d:

$$\frac{dX_A}{dt} = V_d \cdot \frac{dC}{dt} + K \cdot V_d \cdot C \qquad (5.21)$$

Całkowanie tego równania względem dt w granicach od $t = 0$ do T daje następujące równanie na ilość (masę) leku wchłoniętą w czasie T:

$$(X_A)_T = V_d \cdot C_T + K \cdot V_d \cdot \int_0^T C \cdot dt \qquad (5.22)$$

gdzie: C_T – stężenie leku we krwi w czasie T,

$\int_0^T C \cdot dt$ – pole pod krzywą stężenie–czas we krwi w granicach 0–T.

Równanie na ilość (masę) leku całkowicie wchłoniętą $(X_A)_\infty$ można uzyskać przez całkowanie równania (5.21) od czasu 0 do ∞, uwzględniając to, że $C = 0$ zarówno w czasie $t = 0$, jak również w czasie t_∞:

$$(X_A)_\infty = K \cdot V_d \cdot \int_0^\infty C \cdot dt \qquad (5.23)$$

Dzieląc stronami równania (5.22) przez (5.23) otrzymuje się wyrażenie na ułamek zaabsorbowanego leku do czasu T:

$$\frac{(X_A)_T}{(X_A)_\infty} = \frac{C_T + K \cdot \int_0^T C \cdot dt}{K \cdot \int_0^\infty C \cdot dt} = \frac{C_T + K \cdot AUC_T}{K \cdot AUC_\infty} \qquad (5.24)$$

Ułamek niezaabsorbowanego (f_u – fraction unabsorbed) leku wynosi więc:

$$f_u = 1 - [(C_T + K \cdot AUC_T)/(K \cdot AUC_\infty)] \qquad (5.25)$$

Wykres $(C_T + K\ AUC_T)$ jest dla procesu pierwszego rzędu funkcją wykładniczą czasu w okresie do zakończenia czasu wchłaniania leku T. Dąży on asymptotycznie do wartości:

$$K \cdot \int_0^\infty C \cdot dt$$

zgodnie z równaniem:

$$f_u = (f_u)_{t=0} \cdot e^{-k_a \cdot t} \qquad (5.26)$$

Natomiast jego wykres półlogarytmiczny stanowi linię prostą, której współczynnik kierunkowy równa się $-k_a$:

$$\ln f_u = \ln (f_u)_{t=0} - k_a \cdot t \qquad (5.27)$$

Natomiast zależność $f_u = f(t)$ jest liniowa dla procesu wchłaniania zerowego rzędu:

$$f_u = (f_u)_{t=0} - k_a \cdot t$$

Jej współczynnik kierunkowy jest również równy $-k_a$.

Zadanie

Przeprowadzono badania dostępności biologicznej propylotiouracylu z tabletek testowanych (LB) i standardowych (OLB) zawierających 50 mg substancji czynnej. W tym celu każdemu z 15 ochotników podano na czczo, w sposób krzyżowy 1 tabletkę powyższych preparatów: leku badanego (LB) i odpowiednika leku badanego (OLB). Pobierano próbki krwi w następujących czasach: 0,33; 0,67; 1,00; 1,50; 2,00; 3,00; 5,00; 8,00 i 12,00 h. Ochotnicy nie wykazywali odchyleń od normy w badaniach lekarskich i laboratoryjnych krwi i moczu. Nie przyjmowali innych leków, alkoholu i innych używek w ciągu 24 h przed testem i w czasie jego trwania. Średni wiek wynosił 24,5 ± 5,3 lat, a masa ciała – 66,3 ± 12,9 kg. W otrzymanej surowicy krwi oznaczano zawartość propylotiouracylu metodą HPLC, stosując jako wzorzec wewnętrzny metylotiouracyl. Oznaczone stężenia propylotiouracylu u jedne-

Tabela 5.1. Stężenia propylotiouracylu (C) [mg/l] w surowicy krwi ochotnika (IV), któremu podano 1 tabletkę leku OLB, jako funkcja czasu (t) [h]

t	0,33	0,67	1,00	1,50	2,00	3,00	5,00	8,00	12,00
C	0,80	2,07	1,96	1,71	1,43	1,03	0,40	0,11	0,03

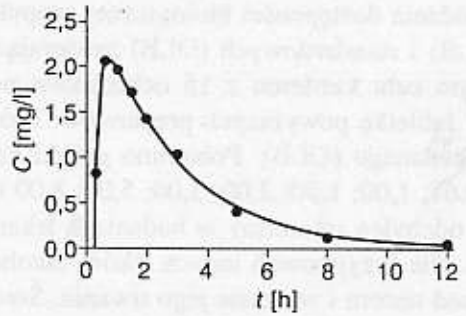
go ochotnika podano przykładowo w tab. 5.1. Obliczyć AUC, $C_{maks.}$, $t_{maks.}$, K i EBA oraz stałą k_a metodą Wagnera-Nelsona.

W podobny sposób oznaczono stężenie propylotiouracylu w surowicy krwi pozostałych ochotników. Na podstawie tych stężeń wyliczono za pomocą programu komputerowego TopFit 2.0 następujące parametry niezbędne do oceny dostępności biologicznej: AUC, $C_{maks.}$, $t_{maks.}$, $t_{0,5}$ (tab. 5.2).

R o z w i ą z a n i e. Wyniki pomiaru stężeń propylotiouracylu w surowicy krwi (tab. 5.1) wprowadza się do programu komputerowego TopFit 2.0. Stosując model jednokompartmentowy, uzyskuje się krzywą dwuwykładniczą typową dla podania doustnego (ryc. 5.2), zgodnie z równaniem (3.39).

Program TopFit 2.0 umożliwia także przedstawienie tego wykresu w skali półlogarytmicznej (ryc. 5.3), którego terminalny odcinek stanowi linię prostą, której współczynnik kierunkowy równa się –K, zgodnie z równaniem (3.44).

Program TopFit 2.0 liczy automatycznie pozostałe parametry farmakokinetyczne, które zestawiono w tab. 5.2 dla OLB (ochotnik IV). W podobny sposób wyliczono powyższe parametry dla pozostałych ochotników (tab.

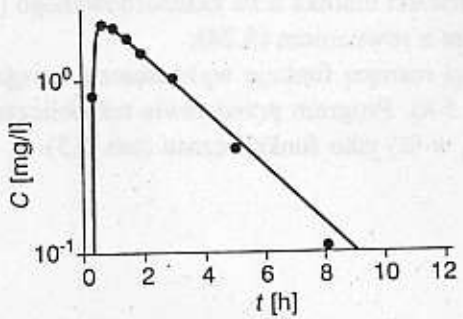


Ryc. 5.2. Stężenie propylotiouracylu w surowicy krwi (C) [mg/l] ochotnika (IV) po podaniu jednorazowej dawki doustnej w postaci tabletki zawierającej 50 mg substancji czynnej, jako funkcja czasu (t) [h], wykreślone za pomocą programu TopFit 2.0.

Tabela 5.2. Parametry oceny dostępności biologicznej LB i OLB na podstawie pomiaru stężeń propylotiouracylu w surowicy krwi 15 ochotników (I–XV)

Para-metr	Numer ochotnika														
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
LB															
AUC	2,16	5,16	5,47	6,06	4,54	2,48	2,81	3,89	3,16	3,76	3,38	7,88	3,15	4,46	2,66
$C_{maks.}$	1,08	1,73	2,35	1,35	1,65	1,11	1,15	1,78	1,41	1,66	1,65	2,59	1,48	1,79	1,28
$t_{maks.}$	0,52	1,21	0,80	1,34	0,82	0,73	0,79	0,34	0,62	0,70	0,46	0,52	0,40	0,37	0,23
$t_{0,5}$	1,22	1,23	0,98	2,05	1,18	1,15	1,12	1,26	1,23	1,16	1,25	1,92	1,25	1,50	1,27
OLB															
AUC	2,08	6,00	4,54	6,75	4,88	1,94	2,58	3,12	3,79	3,86	3,98	9,89	3,07	4,09	2,65
$C_{maks.}$	0,73	2,09	1,86	2,09	1,76	1,02	1,71	1,60	2,08	2,00	2,45	2,04	1,51	1,91	0,45
$t_{maks.}$	0,55	0,25	0,54	0,78	0,66	0,88	0,48	0,23	0,40	0,30	0,21	1,71	0,29	0,23	2,40
$t_{0,5}$	1,79	1,81	1,52	1,85	1,62	0,83	0,89	1,18	1,10	1,17	0,97	2,16	1,24	1,32	1,50

AUC [mg h l^{-1}], $C_{maks.}$ [mg l^{-1}], $t_{maks.}$ [h], $t_{0,5}$ [h].



Ryc. 5.3. Półlogarytmiczny wykres zmian stężenia propylotiouracylu (C) [mg/l] w surowicy krwi ochotnika IV, po podaniu jednorazowej dawki doustnej w postaci tabletki Propycil 50, jako funkcja czasu (t) [h], i zastosowaniu programu TopFit 2.0.

Tabela 5.3. Średnie wartości parametrów farmakokinetycznych (± SD – odchylenie standardowe) charakteryzujących dostępność biologiczną propylotiouracylu z tabletek badanych (LB) w porównaniu ze standardem (OLB)

Parametr	Symbol badanych tabletek		Test ANOVA, $\alpha = 0{,}05$
	LB	OLB	
AUC [mg h l^{-1}]	4,07 ± 1,56	4,21 ± 2,07	NS
$C_{maks.}$ [mg/l]	1,60 ± 0,43	1,69 ± 0,55	NS
$t_{maks.}$ [h]	0,66 ± 0,43	0,66 ± 0,62	NS
$t_{0,5}$ [h]	1,32 ± 0,29	1,40 ± 0,39	NS

NS – różnica nieistotna statystycznie (nonsignificant).

5.2). Następnie wyliczono wartości średnie tych parametrów dla LB i OLB, które porównano testem ANOVA, za pomocą programu Excel (tab. 5.3).

Ze wzoru (5.6) wylicza się EBA, wstawiając do niego średnie wartości AUC, zamieszczone w tabeli 5.3:

$$EBA = \frac{4{,}07}{4{,}21} \cdot 100\% = 96{,}7\%$$

Z wyliczonej wartości EBA oraz z pozostałych parametrów dostępności biologicznej wynika, że badane tabletki (LB) nie różnią się statystycznie istotnie od tabletek standardowych (OLB) pod względem biodostępności.

Tabela 5.4. Obliczenia poszczególnych pól trapezów uzyskanych na podstawie oznaczeń stężeń propylotiouracylu w surowicy krwi ochotnika IV, któremu podano tabletkę Propycil 50 (tab. 5.1)

Lp.	Czas [h]	Stężenie [mg l^{-1}]	AUC [mg h l^{-1}]
1	0,00	0,00	–
2	0,33	0,80	0,132
3	0,67	2,07	0,4879
4	1,00	1,96	0,6650
5	1,50	1,71	0,9175
6	2,00	1,43	0,7850
7	3,00	1,03	1,230
8	5,00	0,40	1,430
9	8,00	0,10	0,750
10	12,00	0,03	0,260
Σ			6,6570

AUC można też wyliczyć tzw. metodą trapezów według wzoru (5.16). Wyniki obliczeń poszczególnych pól trapezów dla ochotnika IV i tabletek OLB przedstawiono w tab. 5.4.

Suma pól 9 trapezów (w tym 1 trójkąta) stanowi obliczone $AUC_{obl.}$ = = 6,6570 mg h l^{-1}. Do tego należy dodać tzw. pole resztkowe AUC_r, które oblicza się ze wzoru (5.14):

$$AUC_r = \frac{0{,}03}{0{,}375} = 0{,}08$$

Występującą w mianowniku wartość K wyliczono z zamieszczonej w tab. 5.2 wartości $t_{0,5}$:

$$K = \ln 2/1{,}85 = 0{,}375/h$$

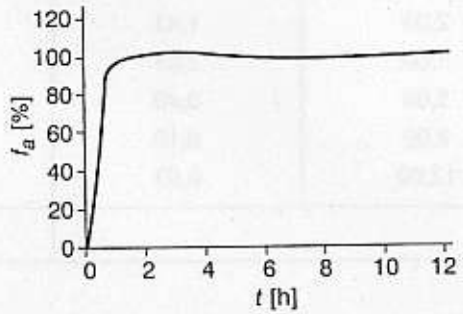
Następnie ze wzoru (5.15) oblicza się pole całkowite:

$$AUC_t = 6{,}6570 + 0{,}08 = 6{,}737 \text{ mg h } l^{-1}$$

Widać, że pole obliczone metodą trapezów jest bardzo zbliżone do obliczonego za pomocą programu komputerowego TopFit 2.0 (6,75 mg h l^{-1},

tab. 5.1, ochotnik IV, OLB). Obliczenie metodą trapezów jest bardzo czasochłonne. W związku z tym należy posługiwać się w tym celu odpowiednimi programami komputerowymi.

Stałą szybkości wchłaniania k_a można wyliczyć *metodą Wagnera-Nelsona*, posługując się programem TopFit. W tym celu należy wybrać opcję „metody niekompartmentowe". W tej opcji wybiera się kolejną opcję „metoda Wagnera-Nelsona". Metoda ta wymaga podania stałej szybkości eliminacji, która wynosi w tym przypadku 0,376/h. Po wstawieniu tej wartości uzyskuje się



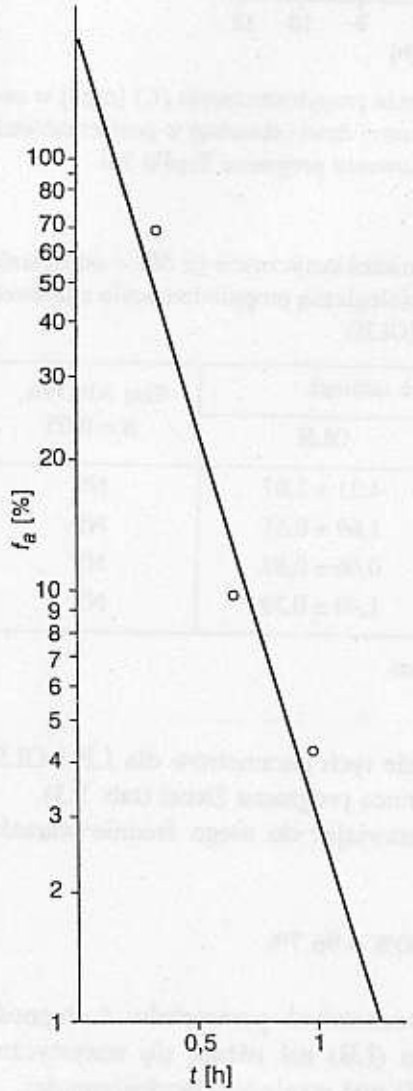
Ryc. 5.4. Ułamek zaabsorbowanego do krwi propylotiouracylu (f_a) [%] jako funkcja czasu (t) [h], po podaniu ochotnikowi IV 1 tabletki standardowej i zastosowaniu metody Wagnera-Nelsona (K = 0,376/h) w programie TopFit 2.0.

Tabela 5.5. Ułamek zaabsorbowanego (f_a) [%] i niezaabsorbowanego (f_u) [%] do krwi propylotiouracylu jako funkcja czasu (t) [h] na przykładzie ochotnika, któremu podano 1 tabletkę Propycil 50

t	Stężenie we krwi [mg/l]	f_a	f_u	$\ln f_u$
0,33	0,80	33,37	66,76	4,2011
0,67	2,07	90,45	9,68	2,2701
1,00	1,96	95,95	4,18	1,4303
1,50	1,71	99,68	–	–
2,00	1,43	100,27	–	–
3,00	1,03	102,73	–	–
5,00	0,40	99,10	–	–
8,00	0,11	99,01	–	–
12,00	0,03	100,00	–	–

wykres (ryc. 5.4) zależności ułamka leku zaabsorbowanego (f_a w %) w zależności od czasu zgodnie z równaniem (5.24).

Wykres ten stanowi rosnącą funkcję wykładniczą, osiągającą w czasie t_∞ 100% absorpcji (ryc. 5.4). Program przedstawia też obliczenia ułamka zaabsorbowanego leku (f_a w %) jako funkcji czasu (tab. 5.5).



Ryc. 5.5. Półlogarytmiczna zależność ułamka niezaabsorbowanego jeszcze do krwi propylotiouracylu ($\ln f_u$) jako funkcja czasu (t) [h], zgodnie z równaniem $\ln f_u = 5{,}3960 - 4{,}1433 \cdot t$, w odniesieniu do ochotnika IV, któremu podano doustnie 1 tabletkę standardową i zastosowano do obliczeń k_a metodę Wagnera-Nelsona (k_a = 4,14/h).

Wykres półlogarytmiczny ułamka niezabsorbowanego leku stanowi, zgodnie z równaniem (5.27), liniową funkcję dla procesów pierwszego rzędu (ryc. 5.5).

Przebieg linii prostej obliczono metodą najmniejszych kwadratów za pomocą programu Excel. Równanie tej funkcji liniowej obliczone metodą najmniejszych kwadratów przedstawia się następująco:

$$\ln f_u = 5{,}396045 - 4{,}143317 \cdot t$$

Współczynnik kierunkowy tego równania stanowi poszukiwaną stałą szybkości wchłaniania propylotiouracylu z tabletki standardowej u danego ochotnika ($k_a = 4{,}14\ h^{-1}$).

6

FARMAKOKINETYKA NIELINIOWA

Farmakokinetykę większości leków w organizmie o stężeniach terapeutycznych można opisać procesami pierwszego rzędu (liniowymi). Jest jednak mała liczba leków, których faza absorpcji (kwas askorbinowy) lub dystrybucji (naproksen) jest nieliniowa. Ponadto kilkanaście leków ulega eliminacji z organizmu w sposób także nieliniowy. W procesach biotransformacji, wydzielania kanalikowego lub z żółcią biorą udział zwykle enzymy lub nośniki (kariery), które są dość swoiste w odniesieniu do substratu; mają ograniczoną pojemność (stan nasycenia lekiem). Procesy o ograniczonej pojemności często można opisać *równaniem Michaelisa-Menten*:

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m \cdot C}{K_M + C} \tag{6.1}$$

gdzie: $-dC/dt$ – szybkość zmian stężenia leku we krwi,
V_m – teoretycznie maksymalna szybkość tego procesu,
K_M – stała Michaelisa.

Stała Michaelisa liczbowo jest równa stężeniu leku, przy którym eliminacja leku następuje z szybkością równą połowie szybkości maksymalnej:

$$\frac{1}{2} \cdot V_m = \frac{V_m \cdot C}{K_M + C}$$

$$\frac{1}{2} = \frac{C}{K_M + C}$$

$$K_M + C = 2C$$

$$K_M = C$$

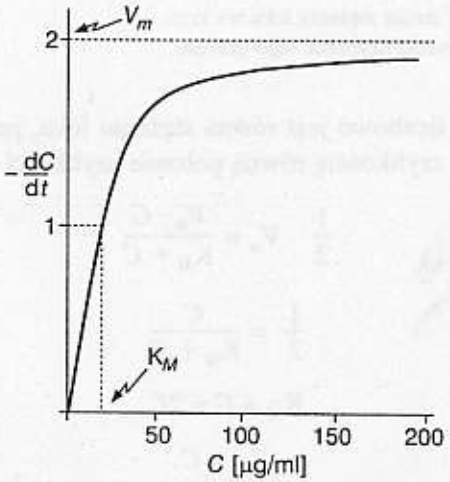
Wyróżnia się 2 graniczne przypadki – jeżeli $K_M \gg C$, to wtedy równanie (6.1) upraszcza się do postaci:

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m}{K_M} \cdot C \qquad (6.2)$$

Jest to równanie pierwszego rzędu, zakładając eliminację leku zgodnie z procesem pierwszego rzędu przez jeden proces biotransformacyjny. Stała szybkości eliminacji równa się faktycznie V_m/K_M. Z równości (6.2) wynika, że zwiększenie ilości enzymu (np. pod wpływem leków będących induktorami enzymów) powoduje również zwiększenie pozornej stałej szybkości pierwszego rzędu, ponieważ zwiększa się V_m. Wynika z tego wniosek, że większość leków dlatego jest tak często eliminowana według procesu pierwszego rzędu, ponieważ stężenie ich w organizmie (w miejscu działania) jest dużo mniejsze od K_M procesów decydujących o dyspozycji tych leków w organizmie. Są jednak wyjątki od tego uogólnienia. Do tych wyjątków należą np. etanol, salicylany, fenytoina i inne. Kinetykę eliminacji etanolu i fenytoiny można opisać równaniem Michaelisa-Menten. Natomiast na eliminację salicylanów składają się 3 procesy liniowe i 2 o ograniczonej pojemności enzymatycznej.

Jeżeli $C \gg K_M$, to równanie (6.1) przyjmuje postać:

$$-\frac{dC}{dt} = V_m \qquad (6.3)$$



Ryc. 6.1. Zależność między szybkością eliminacji (v) i stężeniem leku (C) wg równania Michaelisa-Menten (6.1), K_M = 10 µg/ml; V_m = 2 (µg/ml) h^{-1} [10].

Jest to równanie zerowego rzędu, ponieważ proces przebiega ze stałą szybkością V_m, niezależnie od stężenia leku we krwi. Równanie to jest spełnione dla procesu biotransformacji etanolu nawet w stężeniach dużo mniejszych od toksycznych.

Jak widać na wykresie (ryc. 6.1), szybkość procesu zwiększa się początkowo liniowo wraz ze stężeniem, tak jak w procesie pierwszego rzędu. Przy dalszym zwiększeniu stężenia prędkość procesu zwiększa się wolniej niż przy proporcjonalnej zależności od stężenia, a następnie osiąga wartość asymptotyczną przy prędkości V_m, niezależnie od stężenia (proces zerowego rzędu).

Zmiany stężenia leku w osoczu krwi po jednorazowej dawce dożylnej, eliminowanego przez jeden proces o ograniczonej pojemności, w modelu jednokompartmentowym można obliczyć ze scałkowanej postaci równania Michaelisa-Menten. W tym celu mnoży się równanie (6.1) przez $dt\,(K_M + C)$:

$$-dC \cdot (K_M + C) = V_m \cdot C \cdot dt \,/ : C$$

$$-\frac{dC}{C} \cdot (K_M + C) = V_m \cdot dt$$

$$-dC - \frac{K_M \cdot dC}{C} = V_m \cdot dt \,/ \int$$

$$-C - K_M \cdot \ln C = V_m \cdot t + i$$

gdzie: i – stała całkowania.

$$i = -C_0 - K_M \cdot \ln C_0, \quad \text{gdy: } t = 0 \text{ i } C = C_0$$

$$-C - K_M \cdot \ln C = V_m \cdot t - C_0 - K_M \cdot \ln C_0$$

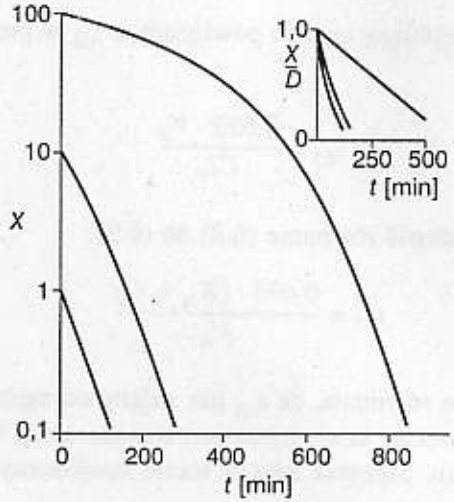
$$K_M \cdot \ln C = (C_0 - C) + K_M \cdot \ln C_0 - V_m \cdot t \,/ : K_M$$

$$\ln C = \frac{C_0 - C}{K_M} + \ln C_0 - \frac{V_m}{K_M} \cdot t \qquad (6.4)$$

Jak widać nie można tego równania przekształcić wyłącznie ze względu na C. Równanie to jest więc nieliniowe (ryc. 6.2).

Równanie (6.4) jest nieliniowe, lecz przy założeniu, że $C_0 \gg C$ uzyskuje się z niego następujące równanie liniowe:

$$\ln C = \ln C_0^* - \frac{V_m}{K_M} \cdot t \qquad (6.5)$$



Ryc. 6.2. Półlogarytmiczna zależność ilości leku podanego dożylnie (X) we krwi od czasu (t), w 3 różnych dawkach (1, 10 i 100 mg) w przypadku eliminacji na drodze jednego procesu według równania Michaelisa-Menten, po przyjęciu modelu jednokompartmentowego (K_M = 10 mg, V_m = 0,2 mg/min). Wykres wewnętrzny stanowi zależność ilości leku we krwi podzielonej przez dawkę (X/D) od czasu (t) dla uzasadnienia, że zasada superpozycji nie ma tutaj zastosowania (wykresy dla różnych dawek nie nakrywają się) [10].

Z równania tego wynika, że terminalny odcinek funkcji $\ln C = f(t)$ może stanowić linię prostą nawet dla leków o farmakokinetyce nieliniowej, ponieważ wtedy na ogół jest spełniony warunek, że $C_0 \gg C$. Wartość przecięcia tego liniowego wykresu z osią rzędnych dla $t = 0$ wynosi $\ln C_0^*$.

Dla powyższych małych stężeń leku w osoczu krwi równania (6.4) i (6.5) są sobie równe:

$$\frac{C_0 - C}{K_M} + \ln C_0 - \frac{V_m}{K_M} \cdot t = \ln C_0^* - \frac{V_m}{K_M} \cdot t$$

$$\frac{C_0 - C}{K_M} = \ln \frac{C_0^*}{C_0}$$

Po przekształceniu powyższego równania można wyliczyć K_M, gdy $C_0 \gg C$:

$$K_M = \frac{C_0}{\ln(C_0^*/C_0^*)} \tag{6.6}$$

V_m znajduje się ze współczynnika kierunkowego równania (6.5):

$$V_m = -a\,K_M$$

Parametry równania (6.1) można także znaleźć z jego odwróconej postaci, zwanej *równaniem Lineweavera-Burka*:

$$\frac{1}{(\Delta C/\Delta t)} = \frac{K_M}{V_m} \cdot \frac{1}{C_m} + \frac{1}{V_m} \tag{6.7}$$

gdzie: C_m – stężenie leku we krwi w punkcie środkowym przedziału czasowego pobierania próbki, tj. dla $t = \Delta t/2$.

W celu zastosowania tego równania należy dokonać pomiarów stężeń leku w osoczu krwi po zakończeniu procesu absorpcji i dystrybucji, w punktach środkowych przedziałów czasowych pobierania próbek krwi. Oprócz równania (6.7) stosuje się również inne postacie liniowe tego równania. Przez pomnożenie tego równania przez C_m uzyskuje się *równanie Hanesa-Woolfa*:

$$\frac{C_m}{(\Delta C/\Delta t)} = \frac{1}{V_m} \cdot C_m + \frac{K_M}{V_m}$$

Natomiast mnożąc równanie (6.7) przez $[(\Delta C/\Delta t)\,V_m]$ i przegrupowując wyrazy uzyskuje się *równanie Woolfa-Augustinssona*:

$$\frac{\Delta C}{\Delta t} = V_m - K_M \cdot \frac{(\Delta C/\Delta t)}{C_m}$$

Z ostatniego równania wynika, że $(\Delta C/\Delta t)$ jest funkcją liniową $[(\Delta C/\Delta t)/C_m]$. Współczynnikiem kierunkowym tego równania jest $-K_M$, a wartością przecięcia V_m.

Najmniejsza dawka na ryc. 6.2 (1 mg) dotyczy sytuacji, w której $K_M \gg C$. W tym przypadku proces jest pierwszego rzędu, a współczynnik kierunkowy równa się $(-V_m/K_M)$ zgodnie z równaniem (6.5). Natomiast największa dawka powoduje stężenie dużo większe od K_M, co sprawia, że zmniejszanie stężenia leku we krwi w czasie jest stałe (zerowy rząd – patrz prosta na rycinie wewnętrznej). Krzywe te dowodzą, że $t_{0,5}$ nie jest stały, lecz zwiększa się wraz z dawką. Podobne krzywe uzyskuje się w przypadku fenytoiny i salicy-

lanów. Chcąc wykazać nieliniowy charakter farmakokinetyki, należy badania te przeprowadzić po podaniu różnych dawek. Jeżeli wykresy stężeń w osoczu podzielonych przez wprowadzoną dawkę nakładają się na siebie, to badany lek zachowuje się liniowo w danym zakresie stężeń. Jeżeli otrzymane krzywe nie nakładają się (ryc. 6.2 – wewnętrzny), to lek zachowuje się nieliniowo, a więc zasada superpozycji nie jest spełniona.

Szybkość eliminacji leku przez jeden proces o ograniczonej pojemności wyraża wzór (6.1), który po uwzględnieniu objętości dystrybucji przedstawia się następująco:

$$-\frac{1}{V_d} \cdot \frac{dX}{dt} = \frac{V_m \cdot C}{K_M + C}$$

$$-\frac{dX}{dt} = \frac{V_m \cdot V_d \cdot C}{K_M + C} \quad / : C$$

$$-\frac{(dX/dt)}{C} = \frac{V_m \cdot V_d}{K_M + C}$$

Wyrażenie po lewej stronie powyższego równania stanowi klirens ogólnoustrojowy:

$$Cl_s = \frac{V_m \cdot V_d}{K_M + C} \tag{6.8}$$

Dla małych stężeń leków ($K_M \gg C$) powyższe równanie upraszcza się do postaci:

$$Cl_s = \frac{V_m}{K_M} \cdot V_d$$

Wynika z niej, że klirens jest niezależny od stężenia leku w osoczu krwi tylko dla małych jego stężeń. Dla dużych stężeń leku ($C \gg K_M$) równanie (6.8) przyjmuje następującą postać:

$$Cl_s = \frac{V_m}{C} \cdot V_d$$

z której wynika, że klirens maleje ze zwiększeniem dużych stężeń leków.

Klirens jest w następujący sposób powiązany z $t_{0,5}$ w procesach pierwszego rzędu:

$$t_{0,5} = \frac{0{,}693 \cdot V_d}{Cl_S} \tag{6.9}$$

Obecnie należy wstawić równanie (6.8) do (6.9):

$$t_{0,5} = \frac{0{,}693 \cdot (K_M + C)}{V_m} \tag{6.10}$$

Widać z ostatniego równania, że $t_{0,5}$ nie zależy od stężenia tylko dla małych stężeń leku w osoczu krwi, natomiast zwiększa się wraz ze stężeniem dla dużych stężeń leku. Stężenie leku w stanie stacjonarnym można wyrazić następującym wzorem:

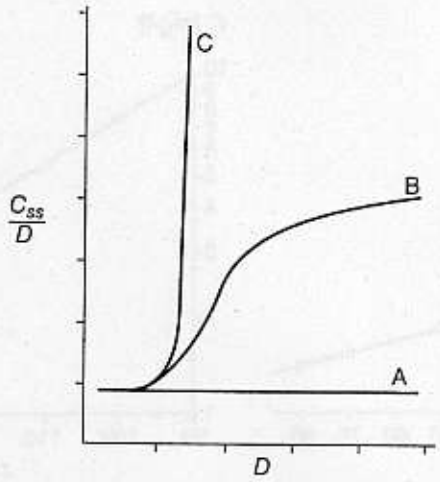
$$C_{ss} = \frac{DR}{Cl_s}$$

gdzie: DR (dosing rate) – szybkość dawkowania, szybkość wlewu dożylnego lub FD/τ w przypadku wielokrotnego dawkowania doustnego.

Zależność C_{ss} od dawki można przedstawić na wykresie dla 3 różnych rodzajów leków (ryc. 6.3).

Im większy jest udział procesu o ograniczonej pojemności (Michaelisa-Menten) w eliminacji leku, tym bardziej gwałtownie zwiększa się C_{ss} wraz ze zwiększeniem dawki (ryc. 6.3, krzywe B i C). Istnieje wtedy niebezpieczeństwo przedawkowania leku o nieliniowej farmakokinetyce. Odnosi się to np. do lekceważonych salicylanów, których 2-krotne zwiększenie dawki z 500 mg do 1 g, przy podaniu w przedziale 8 h, zwiększa 6-krotnie C_{ss}. Zwiększa się również czas potrzebny do osiągnięcia C_{ss}, w tym przypadku z 2 do 7 dni.

Jeżeli lek ulega częściowej resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych przez proces o ograniczonej pojemności, to eliminacja (wydalanie z moczem) dużych dawek następuje szybciej. Tego rodzaju resorpcji zwrotnej ulegają rybofławina, cefapiryna i cefalorydyna. Ponadto eliminacja może się wydawać pierwszego rzędu, lecz jej $t_{0,5}$ zwiększa się wraz z dawką, jeżeli początkowe stężenie w osoczu krwi jest mniejsze od K_M, a eliminacja hamującego metabolitu jest względnie wolna. Przypadek taki zaobserwowano dla dikumarolu u ludzi oraz dla fenytoiny u psów oraz dla ibuprofenu u królików [19]. Nieli-



Ryc. 6.3. Zależność między stężeniem leku w stanie stacjonarnym przeliczonym na dawkę (C_{ss}/D) a wielkością tej dawki (D) dla leków eliminowanych: zgodnie z procesem pierwszego rzędu (A), jednocześnie przez proces pierwszego rzędu i proces Michaelisa-Menten (B) i zgodnie z procesem Michaelisa-Menten (C) [10].

niowa farmakokinetyka ma miejsce również wtedy, kiedy lek indukuje własny metabolizm. Zakłada się, że indukcja enzymatyczna jest następstwem biosyntezy nowego białka, a nie zmiany powinowactwa substratu. Niektóre leki wywierają wpływ (zależnie od dawki) na krążenie krwi, pH moczu i inne parametry lub procesy fizjologiczne, które z kolei mogą oddziaływać na dyspozycję leku w organizmie. Wiadomo, że np. eliminacja niektórych leków zależy w dużym stopniu od krążenia wątrobowego krwi. Leki mogą hamować krążenie wątrobowe bezpośrednio lub pośrednio przez oddziaływanie na czynność serca. W takim przypadku obserwuje się zmniejszenie $t_{0,5}$ i zwiększenie klirensu leku wraz ze zwiększeniem dawki.

Zadanie

Chory po leczeniu fenytoiną w tabletkach został przyjęty do szpitala z objawami nietolerancji. Oznaczono stężenie fenytoiny w próbkach jego krwi po przyjęciu dawki tego leku w czasie 5 h przed hospitalizacją (tab. 6.1). Na podstawie wyników zamieszczonych w tab. 6.1 obliczyć szybkość eliminacji fenytoiny dla poszczególnych przedziałów czasowych ($\Delta C/\Delta t$). Korzystając z równania Lineweavera-Burka, metodą najmniejszych kwadratów wyznaczyć stałą K_M oraz V_m. Wykreślić zależność zmian stężenia fenytoiny od czasu dla początkowej fazy na papierze milimetrowym, a dla końcowej fazy na papierze półlogarytmicznym. Metodą najmniejszych kwadratów wyznaczyć równanie prostej dla fazy początkowej (zerowy rząd) i dla końcowej fazy (pierwszy rząd). Wyznaczyć również wartości powyższych stałych. Porównać wartości K_M i V_m obliczone z równania Lineweavera-Burka oraz na podstawie równań zerowego i pierwszego rzędu. Jeżeli nie są zgodne, wyjaśnić przyczynę.

Tabela 6.1. Stężenia fenytoiny (C) [mg/l] w próbkach krwi chorego jako funkcja czasu upływającego od przyjęcia do szpitala (t) [h]

C	29,7	27,1	24,5	21,9	19,4	17,0	12,5	10,5	7,4	5,3	4,0	3,0
t	0	10	20	30	40	50	70	80	100	110	120	130

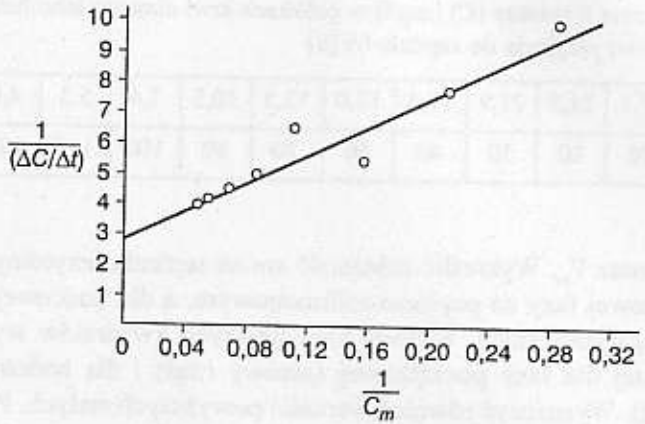
R o z w i ą z a n i e. Najpierw oblicza się szybkość eliminacji fenytoiny w poszczególnych przedziałach czasowych ($\Delta C/\Delta t$), stężenia fenytoiny w osoczu krwi w połowie przedziału czasowego pobierania próbek krwi (C_m) oraz odwrotności tych wartości (tab. 6.2).

Tabela 6.2. Szybkość eliminacji fenytoiny z krwi jako funkcja stężenia fenytoiny w osoczu krwi w punkcie środkowym pobierania próbek krwi (C_m) [mg/l]

$\Delta C/\Delta t$	0,260	0,260	0,260	0,250	0,240	0,225	0,200	0,155	0,210	0,130	0,100
C_m	28,40	25,80	23,20	20,65	18,20	14,75	11,50	8,95	6,35	4,65	3,50
$1/(\Delta C/\Delta t)$	3,85	3,85	3,85	4,00	4,17	4,44	5,00	6,46	4,76	7,69	10,0
$1/C_m$	0,035	0,039	0,043	0,048	0,055	0,068	0,087	0,112	0,158	0,215	0,286

Obecnie wykreśla się zależność $1/(\Delta C/\Delta t)$ od $1/C_m$ zgodnie z równaniem Lineweavera-Burka (6.7). Przebieg prostej na wykresie (ryc. 6.4) oblicza się metodą najmniejszych kwadratów przy użyciu programu komputerowego Excel.

Współczynnik korelacji prostej nie jest zbyt wysoki ($r = 0,9227$). Należy jednak pamiętać, że są to wyniki uzyskane rutynowo od chorych w klinice,



Ryc. 6.4. Zależność Lineweavera-Burka dla odwrotności szybkości eliminacji ($1/v$) fenytoiny z osocza krwi chorego jako funkcja odwrotności stężenia średniego ($1/C_m$) fenytoiny w osoczu krwi zgodnie z równaniem (6.7).

a nie w laboratorium naukowym. Obliczone równanie prostej ma postać:

$$\frac{1}{(\Delta C/\Delta t)} = 2{,}8618 + 22{,}97304 \cdot \frac{1}{C_m}$$

Zgodnie z równaniem (6.7) wartość przecięcia tego wykresu odpowiada odwrotności szybkości maksymalnej:

$$\frac{1}{V_m} = 2{,}8618$$

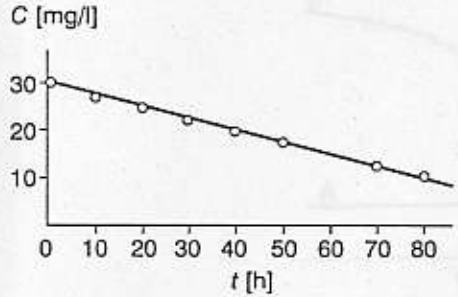
z której oblicza się $V_m = 0{,}3494$ mg/(l h). Natomiast współczynnik kierunkowy otrzymanego równania stanowi iloraz K_M / V_m:

$$\frac{K_M}{V_m} = 22{,}97304$$

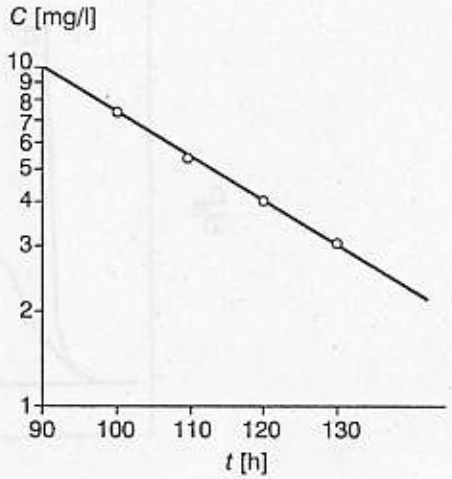
z którego oblicza się K_M:

$$K_M = 22{,}97304 \cdot 0{,}3494 = 8{,}027 \text{ mg/l}$$

Obecnie wykreśla się zależność stężeń fenytoiny we krwi od czasu (0–80 h, tab. 6.1) na papierze milimetrowym zgodnie z kinetyką zerowego rzędu (równanie 6.3) (ryc. 6.5). Zależność ta jest liniowa o wysokim współ-



Ryc. 6.5



Ryc. 6.6

Ryc. 6.5. Zależność stężeń fenytoiny (C) w osoczu krwi chorego w zależności od czasu (t), zgodnie z równaniem zerowego rzędu (6.11), dla początkowej fazy tej funkcji.

Ryc. 6.6. Półlogarytmiczna zależność stężeń fenytoiny (C) w osoczu krwi chorego od czasu (t), zgodnie z równaniem pierwszego rzędu (6.5) dla terminalnej fazy tej funkcji.

czynniku korelacji ($r = 0{,}999$) zgodnie z następującym równaniem zerowego rzędu, otrzymanym po scałkowaniu równania (6.3):

$$C = C_0 - V_m \cdot t \tag{6.11}$$

Przebieg prostej na ryc. 6.5 wyliczono metodą najmniejszych kwadratów za pomocą programu komputerowego Excel. Otrzymano w ten sposób następujące równanie linii prostej:

$$C = 29{,}3689 - 0{,}24117 \cdot t$$

Jak wynika z równania (6.11) współczynnik kierunkowy tej prostej jest równy V_m (0,24117 mg/(l h)). Jest on o ok. 20% niższy od wartości wyznaczonej z równania (6.7). Różnica ta jest spowodowana arbitralnym doborem stężeń dla początkowej i terminalnej części funkcji stężenia fenytoiny w zależności od czasu.

Następnie wykreśla się zależność półlogarytmiczną stężeń fenytoiny w zależności od czasu dla terminalnej fazy (100–130 h) (tab. 6.1) zgodnie z rów-

naniem (6.5). Otrzymuje się wykres liniowy (ryc. 6.6) o bardzo wysokim współczynniku korelacji ($r = 0{,}999$). Przebieg tej prostej obliczono metodą najmniejszych kwadratów za pomocą programu komputerowgo Excel.

Uzyskano następujące równanie liniowe:

$$\ln C = 4{,}977049 - 0{,}0299 \cdot t$$

Wartość przecięcia pozwala obliczyć C_0^*:

$$\ln C_0^* = 4{,}977049$$

$$C_0^* = 145{,}05 \text{ mg/l}$$

Natomiast współczynnik kierunkowy tej prostej stanowi, po zmianie znaku, ogólną stałą szybkości eliminacji fenytoiny pierwszego rzędu K = 0,0299/h. Z tego współczynnika kierunkowego wylicza się również stałą Michaelisa:

$$-\frac{V_m}{K_M} = -0{,}0299$$

$$K_M = \frac{V_m}{0{,}0299} = \frac{0{,}24117}{0{,}0299} = 8{,}066 \text{ mg/l}$$

Tym razem wartość K_M jest niemal identyczna z wyznaczoną z równania Lineweavera-Burka (8,027 mg/l).

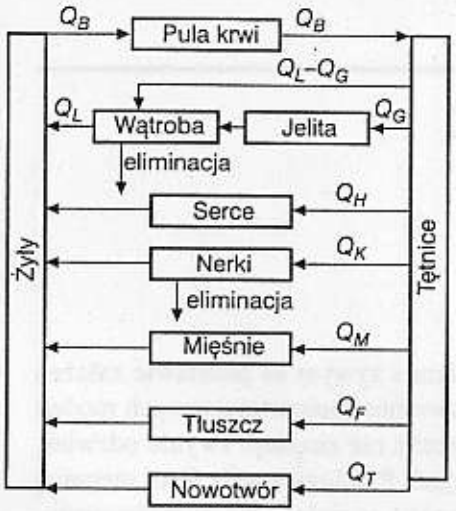
7

FIZJOLOGICZNE MODELE FARMAKOKINETYCZNE

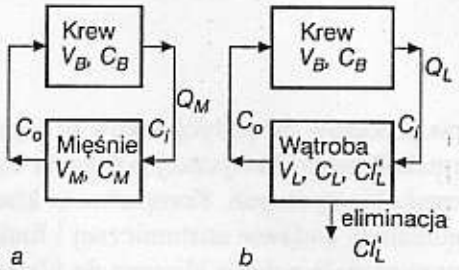
Opis procesów dyspozycji leków w organizmie żywym na podstawie założeń farmakokinetyki klasycznej polega na stosowaniu kompartmentowych modeli farmakokinetycznych. Kompartment klasyczny nie znajduje zwykle odzwierciedlenia w budowie anatomicznej i funkcjach fizjologicznych. Tym niemniej wprowadzenie pojęcia klirensu do klasycznego modelowania kompartmentowego stanowi olbrzymi krok w kierunku usunięcia przepaści między opisem matematycznym a faktyczną sytuacją fizjologiczną. Dla wielu leków przyjęcie klasycznego modelowania farmakokinetycznego jest wystarczające do opisu ich dyspozycji w żywym organizmie. Są jednak leki, dla których klasyczne modelowanie opisuje w sposób niewystarczający ich dystrybucję i eliminację. Do nich należą leki kumulujące się w takich narządach, jak nerki, wątroba lub serce, leki toksyczne dla określonych tkanek lub narządów, a także leki kumulujące się w swoistym tzw. głębokim kompartmencie, np. mózgu [28]. Do opisu procesów dyspozycji tego typu leków opracowano tzw. *przepływowe modele fizjologiczne*, a dział farmakokinetyki interpretujący dane farmakokinetyczne na podstawie znajomości budowy anatomicznej oraz funkcji fizjologicznych określonych narządów nazwano *farmakokinetyką fizjologiczną* [28].

W świetle farmakokinetyki fizjologicznej organizm składa się z licznych kompartmentów, którym odpowiadają konkretne struktury anatomiczne połączone ze sobą układem krążenia [28]. Kompartmenty te są uszeregowane w przepływowy diagram (ryc. 7.1).

W celu interpretacji tych modeli pisze się równania różniczkowe na szybkość zmian ilości leku w każdym kompartmencie, opisujące transport (napływ, wypływ), akumulację i eliminację leku. W celu ilustracji rozpatrzmy prostszy model, ograniczający się do dystrybucji leku w mięśniach jako kompartmencie nieeliminującym (ryc. 7.2 a) oraz w wątrobie jako kompartmencie eliminującym (ryc. 7.2 b).



Ryc. 7.1



Ryc. 7.2

Ryc. 7.1. Schematyczne przedstawienie farmakokinetycznego modelu fizjologicznego, w którym Q oznacza prędkość przepływu krwi przez dany narząd, a wątroba i nerki są kompartmentami eliminującymi [10].

Ryc. 7.2. Fragment farmakokinetycznego modelu fizjologicznego, obejmujący: a – mięśnie jako kompartment nieeliminujący, b – wątrobę jako kompartment eliminujący.

Szybkość zmian ilości (masy) leku we krwi o stężeniu C_B i w mięśniach o stężeniu C_M jako funkcja czasu dla modelu na ryc. 7.2 a wyraża się następującymi równaniami:

$$V_B \cdot \frac{dC_B}{dt} = Q_M \cdot C_o - Q_M \cdot C_i$$

$$V_M \cdot \frac{dC_M}{dt} = Q_M \cdot C_i - Q_M \cdot C_o$$

gdzie V_B – objętość krwi
V_M – objętość mięśni.

Stężenie leku we krwi doprowadzającej (C_i – tętniczej) jest równe w powyższym przypadku jego stężeniu we krwi odprowadzającej (C_o – żylnej). Jednakże stężenie leku we krwi odprowadzającej jest równe stężeniu w mięśniach C_M tylko wówczas, gdy nie ma wiązania leku w mięśniach lub wiązanie we krwi i w mięśniach jest takie same.

Równania różniczkowe odnoszące się do kompartmentu eliminującego (ryc. 7.2 b) przy założeniu, że szybkość eliminacji jest funkcją stężenia wolnego leku w kompartmencie, są następujące:

$$V_B \cdot \frac{dC_B}{dt} = Q_L \cdot C_o - Q_L \cdot C_i$$

$$V_L \cdot \frac{dC_L}{dt} = Q_L \cdot C_i - Q_L \cdot C_o - Cl'_L \cdot C'_L$$

gdzie: C_L i C'_L – stężenie ogólne i stężenie wolnego leku w wątrobie,
Cl'_L – klirens wątrobowy tzw. wewnętrzny, tj. odnoszący się do stężenia wolnego leku w wątrobie.

Prędkość przepływu krwi i objętości narządów (tkanek) można wyznaczyć doświadczalnie, lecz raczej się tak nie postępuje. Można je na ogół znaleźć w literaturze biomedycznej. Substancja lecznicza, w zależności od drogi podania, dociera do wątroby zarówno żyłą wrotną, jak i tętnicą wątrobową, a opuszcza wątrobę żyłą wątrobową, docierając ze strumieniem krwi w okolicę serca, a stamtąd do krążenia ogólnego. W wątrobie ulega przede wszystkim metabolizmowi oraz jest wydalana do żółci.

Jeżeli pomnoży się prędkość przepływu krwi przez wątrobę Q_L przez stężenie leku w żyle wrotnej i tętnicy wątrobowej (C_i), to otrzyma się prędkość transportu leku do wątroby. W analogiczny sposób, mnożąc prędkość przepływu krwi przez wątrobę przez stężenie leku w żyle wątrobowej (C_o) otrzymuje się szybkość, z jaką lek opuszcza wątrobę. Natomiast szybkość ekstrakcji, czyli szybkość, z jaką substancja lecznicza jest eliminowana z organizmu przez wątrobę, wynosi $Q_L(C_i - C_o)$.

Zastosowanie szczegółowego modelu fizjologicznego u ludzi jest bardzo trudne, co wynika głównie z konieczności wyznaczania stężeń w poszczególnych narządach lub tkankach. Trzeba się w zasadzie opierać na badaniach *in vitro* lub na zwierzętach [36].

8

FARMAKOKINETYKA NIEZALEŻNA OD MODELU

Przyjęcie modelu farmakokinetycznego zależy od ustawienia doświadczenia i dlatego nie może być uważane za pojęcie absolutnie obiektywne. Dlatego coraz częściej obserwuje się tendencję do bezmodelowego albo niezależnego od modelu podejścia do farmakokinetyki. To niezależne od modelu podejście do farmakokinetyki opiera się na teorii *momentów statystycznych* (zwanych po prostu *momentami*). Zastosowanie tej teorii do farmakokinetyki wynika z tego, że zmiany stężenia leku w osoczu, badane jako funkcja czasu, można uważać za proces podlegający prawom prawdopodobieństwa i statystyki. Nie wiadomo bowiem, która cząsteczka leku ulega biotransformacji i(lub) wydaleniu. Krzywe stężenie leku we krwi–czas mają wszelkie cechy *krzywych rozkładu prawdopodobieństwa*, a czas przebywania leku w organizmie – cechy *zmiennej losowej*.

Podstawowymi pojęciami farmakokinetyki niezależnej od modelu są, niezależnie od drogi podania leku do organizmu, 3 momenty: zerowy, pierwszy i drugi moment [10].

Zerowym momentem jest pole pod krzywą $C = f(t)$, oznaczone symbolem AUC:

$$\mathrm{AUC} = \int_0^\infty C \cdot \mathrm{d}t \tag{8.1}$$

Dla modelu jednokompartmentowego, jednorazowego podania dożylnego i procesu eliminacji pierwszego rzędu wiadomo z poprzednich rozdziałów, że AUC wynosi:

$$\mathrm{AUC} = \frac{C_0}{\mathrm{K}} \tag{8.2}$$

Pierwszym momentem jest MRT, czyli średni czas przebywania leku w organizmie (Mean Residence Time). Natomiast polem pod pierwszym momentem krzywej $tC = g(t)$ jest AUMC (Area Under the first Moment Curve), mierzone w przedziale czasu od zera do nieskończoności:

$$\mathrm{AUMC} = \int_0^\infty t \cdot C \cdot \mathrm{d}t \tag{8.3}$$

Dla modelu jednokompartmentowego, jednorazowego podania dożylnego i procesu pierwszego rzędu:

$$\mathrm{AUMC} = \int_0^\infty t \cdot C_0 \cdot \mathrm{e}^{-\mathrm{K} \cdot t} \cdot \mathrm{d}t \tag{8.4}$$

W celu rozwiązania tej całki dokonuje się najpierw następujących podstawień:

$$-\mathrm{K} \cdot t = u \qquad -\mathrm{K} \cdot \mathrm{d}t = \mathrm{d}u \qquad \mathrm{d}v = \mathrm{e}^{-\mathrm{K} \cdot t} \cdot \mathrm{d}t$$

$$t = -\frac{1}{\mathrm{K}} \cdot u \qquad \mathrm{d}t = -\frac{1}{\mathrm{K}} \cdot \mathrm{d}u \qquad \mathrm{d}v = -\frac{1}{\mathrm{K}} \cdot \mathrm{e}^{u} \cdot \mathrm{d}u$$

$$v = -\frac{1}{\mathrm{K}} \cdot \mathrm{e}^{u} + \mathrm{const}$$

Wprowadza się do wzoru (8.4) powyższe podstawienia: na t i $\mathrm{d}v$:

$$\mathrm{AUMC} = -\frac{C_0}{\mathrm{K}} \cdot \int_0^\infty u \cdot \mathrm{e}^{u} \cdot \mathrm{d}u$$

Powyższą całkę oblicza się według następującego wzoru na całkę z iloczynu:

$$\int_0^\infty u(x) \cdot \mathrm{d}v(x) = u \cdot v - \int_0^\infty v \cdot \mathrm{d}v \tag{8.5}$$

$$\mathrm{AUMC} = -\frac{C_0}{\mathrm{K}} \cdot \left(u \cdot \mathrm{e}^{u} - \int_0^{\infty} \mathrm{e}^{u} \cdot \mathrm{d}u \right) = -\frac{C_0}{\mathrm{K}} \cdot \left(t \cdot \mathrm{e}^{-\mathrm{K} \cdot t} + \frac{1}{\mathrm{K}} \cdot \mathrm{e}^{-\mathrm{K} \cdot t} \right) \Bigg|_0^{\infty}$$

$$\mathrm{AUMC} = -\frac{C_0}{\mathrm{K}} \left(0 - \frac{1}{\mathrm{K}} \right) = \frac{C_0}{\mathrm{K}^2} \tag{8.6}$$

MRT wyraża się następującym wzorem:

$$\mathrm{MRT} = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot C \cdot \mathrm{d}t}{\int_0^{\infty} C \cdot \mathrm{d}t} = \frac{\mathrm{AUMC}}{\mathrm{AUC}} \tag{8.7}$$

MRT jest statystycznym odpowiednikiem biologicznego okresu półtrwania. Dla modelu jednokompartmentowego i procesu pierwszego rzędu oraz jednorazowej dawki dożylnej, zgodnie ze wzorami (8.2) i (8.6):

$$\mathrm{MRT}_{i.v.} = \frac{C_0}{\mathrm{K}^2} \cdot \frac{\mathrm{K}}{C_0} = \frac{1}{\mathrm{K}} \tag{8.8}$$

Z tego wzoru wynika, że dla powyższych procesów obowiązuje również poniższa zależność:

$$t_{0,5} = 0{,}693 \cdot \mathrm{MRT} \tag{8.9}$$

Przez MRT rozumie się w procesach pierwszego rzędu czas niezbędny do wyeliminowania 63,2% podanej dawki. Ten wniosek wynika z następujących obliczeń:

$$\ln 100 - \ln C = \mathrm{K\,MRT}$$

$$\ln 100 - \ln C = \mathrm{K}\,\frac{1}{\mathrm{K}} = 1$$

$$\ln C = \ln 100 - 1 = 3{,}6052$$

$$C = 36{,}789\%$$

Wynika z tego, że rzeczywiście po upływie okresu MRT z organizmu zostanie wyeliminowane 63,21% wprowadzonej dawki leku.

Drugim momentem, VRT, jest wariancja MRT:

$$\mathrm{VRT} = \frac{\int_0^{\infty} t^2 \cdot C \cdot \mathrm{d}t}{\int_0^{\infty} C \cdot \mathrm{d}t} - \frac{\int_0^{\infty} (t - \mathrm{MRT})^2 \cdot C \cdot \mathrm{d}t}{\mathrm{AUC}} \tag{8.10}$$

Do obliczenia momentów można stosować metodę trapezów. Ostatecznie [27]:

$$\mathrm{VRT} = \frac{\mathrm{AUMC}}{\mathrm{AUC}} - \mathrm{MRT}^2 \tag{8.11}$$

Dla warunków identycznych jak we wzorze (8.8):

$$\mathrm{VRT} = \frac{1}{\mathrm{K}^2} \tag{8.12}$$

Wyznaczenie szybkości absorpcji metodami momentów polega na obliczeniu *średniego czasu absorpcji* MAT (Mean Absorption Time) z różnicy MRT wyznaczonego dla drogi pozanaczyniowej ($\mathrm{MRT}_{n.i.}$) i dożylnej ($\mathrm{MRT}_{i.v.}$):

$$\mathrm{MAT} = \mathrm{MRT}_{n.i.} - \mathrm{MRT}_{i.v.}$$

Jeżeli absorpcję można opisać jako proces pierwszego rzędu, to:

$$\mathrm{MAT} = \frac{1}{\mathrm{k}_a} \tag{8.13}$$

W tych warunkach okres półtrwania absorpcji wynosi:

$$t_{0,5(a)} = 0{,}693\ \mathrm{MAT} \tag{8.14}$$

Gdy proces absorpcji jest zerowego rzędu:

$$\mathrm{MAT} = T/2$$

gdzie: T – czas zakończenia wchłaniania leku.

Klirens można obliczyć bez przyjmowania określonego modelu za pomocą zerowego momentu:

$$Cl_s = \frac{D}{\mathrm{AUC}} \tag{8.15}$$

Klirens jest więc ilorazem dawki dożylnej lub doustnej, lecz całkowicie wchłoniętej, i zerowego momentu.

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym można obliczyć bez znajomości stężenia leku w stanie stacjonarnym i również bez przyjmowania określonego modelu. Jest to iloczyn klirensu i MRT:

$$V_{ss} = Cl_s \cdot \mathrm{MRT} = \frac{D_{i.v.} \cdot \mathrm{AUMC}}{\mathrm{AUC}^2} \tag{8.16}$$

Powyższa zależność dla wlewu dożylnego przedstawia się następująco:

$$V_{ss} = \frac{D \cdot \mathrm{AUMC}}{\mathrm{AUC}^2} - \frac{D \cdot T}{2 \cdot \mathrm{AUC}}$$

Zamiast D można do tego wzoru wstawić $k_0\,T$:

$$V_{ss} = \frac{k_0 \cdot T \cdot \mathrm{AUMC}}{\mathrm{AUC}^2} - \frac{k_0 \cdot T^2}{2 \cdot \mathrm{AUC}} \tag{8.17}$$

Dla podania pozanaczyniowego (*n.i.*) należy uwzględnić dostępność biologiczną (F) i stałą szybkości absorpcji (k_a):

$$V_{ss} = \frac{D_{n.i.} \cdot F \cdot \mathrm{AUMC}}{\mathrm{AUC}^2} - \frac{D_{n.i.} \cdot F}{k_a \cdot \mathrm{AUC}} \tag{8.18}$$

Obecnie znajduje zastosowanie zarówno obliczanie klasycznych parametrów farmakokinetycznych, jak i wynikających z farmakokinetyki bezmodelowej (AUC, AUMC, MRT, MAT).

Zadanie

Wykorzystać dane zawarte w tab. 3.2 oraz wyznaczone w tym zadaniu stałą K = 2,25/h i C_0 = 240,2 mg/l. Obliczyć z tych danych (tab. 3.2) iloczyn tC. Obliczyć także AUC, AUMC metodą trapezów oraz klirens ogólnoustrojowy, MRT i objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym.

Tabela 8.1. Stężenia ibuprofenu w surowicy krwi królika (C) [mg/l] oznaczone w różnym czasie (t) [h] po podaniu jednorazowej dawki dożylnej soli lizynowej ibuprofenu (250 mg = 146,3 mg w przeliczeniu na wolny kwas – ibuprofen) [19] oraz iloczyny tych stężeń i odpowiadających im czasów (tC) [mg h/l]

t	0,083	0,167	0,250	0,367	0,533	0,667	0,833	1,000	1,330	1,420	1,500
C	217,9	169,3	118,9	102,9	74,7	55,1	36,2	22,8	16,1	9,1	7,3
tC	18,09	28,27	29,73	37,76	39,82	36,75	30,16	22,80	21,41	12,92	10,95

R o z w i ą z a n i e. Obliczone iloczyny tC wraz z poprzednimi wynikami pomiarów stężeń ibuprofenu w surowicy krwi królika przedstawiono w tab. 8.1.

Następnie obliczyć metodą trapezów AUC i AUMC. AUMC stanowi pole pod krzywą funkcji $tC = g(t)$, którą przedstawiono graficznie na ryc. 8.1.

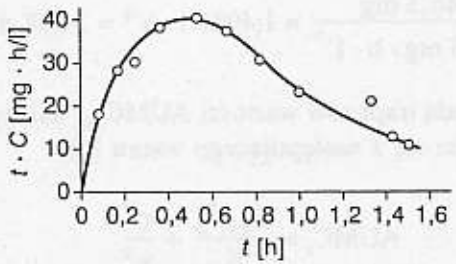
Obliczone pola AUMC poszczególnych trapezów wstawiono do tab. 8.2.

Uzyskana wartość AUC stanowi, zgodnie ze wzorem (5.13), tzw. obliczone $\mathrm{AUC}_{obl.}$. Do niego należy doliczyć tzw. pole resztkowe według wzoru (5.14):

$$\mathrm{AUC}_r = \frac{7{,}3\ \mathrm{mg/l}}{2{,}25\ \mathrm{h}^{-1}} = 3{,}24\ \mathrm{mg \cdot h/l}$$

Dodając powyższe wartości otrzymuje się tzw. *pole całkowite* AUC_t zgodnie ze wzorem (5.15):

$$\mathrm{AUC}_t = 95{,}39 + 3{,}24 = 97{,}63\ \mathrm{mg \cdot h/l}.$$



Ryc. 8.1. Zależność $tC = g(t)$ wyznaczona na podstawie zmian stężeń ibuprofenu (C) [mg/l] w czasie (t) [h] w surowicy krwi królika, któremu podano dożylnie jednorazową dawkę soli lizynowej ibuprofenu (250 mg = 146,3 mg w przeliczeniu na wolny ibuprofen).

Tabela 8.2. Obliczone pola cząstkowe poszczególnych trapezów dla funkcji $C = f(t)$ (AUC) oraz dla funkcji $tC = g(t)$ (AUMC) z wykorzystaniem wartości poszczególnych zmiennych zawartych w tab. 8.1

Lp.	AUC [mg · h/l]	AUMC [mg · h²/l]
1	0,00	–
2	9,04285	0,750569
3	16,2624	1,947078
4	11,9603	2,406917
5	12,9753	3,9481065
6	14,7408	6,439057
7	8,6966	5,129989
8	7,5779	5,553281
9	4,9265	4,4217425
10	6,4185	7,295145
11	1,134	1,545075
12	0,656	0,95488
Σ	94,39115	40,39184

Teraz ze wzoru (8.15) wylicza się klirens ogólnoustrojowy:

$$Cl_s = \frac{146{,}3\ \text{mg}}{97{,}63\ \text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{l}^{-1}} = 1{,}4985\ \text{l} \cdot \text{h}^{-1} = 24{,}98\ \text{ml/min}$$

Do obliczonej metodą trapezów wartości $AUMC_{obl.}$ należy dodać tzw. *pole resztkowe*, które oblicza się z następującego wzoru [6]:

$$AUMC_r = \frac{t^*(C^*)}{K} + \frac{C^*}{K^2} \tag{8.19}$$

gdzie: C^* – ostatnie zmierzone stężenie w czasie t^*.

Całkowite $AUMC_t$ stanowi sumę:

$$AUMC_t = AUMC_{obl.} + AUMC_r \tag{8.20}$$

$AUMC_{obl.}$ stanowi pole pod krzywą otrzymane przez całkowanie w granicach od 0 do t^*, tj. do ostatniego punktu pomiarowego:

$$AUMC_{obl.} = \int_0^{t^*} t \cdot C \cdot dt \tag{8.21}$$

Zgodnie ze wzorem (8.19):

$$AUMC_r = \frac{1{,}5\ \text{h} \cdot 7{,}3\ \text{mg} \cdot \text{l}^{-1}}{2{,}25\ \text{h}^{-1}} + \frac{7{,}3\ \text{mg} \cdot \text{l}^{-1}}{2{,}25^2\ \text{h}^{-2}} = 6{,}31\ \text{mg} \cdot \text{h}^2 \cdot \text{l}^{-1}$$

Zgodnie ze wzorem (8.21):

$$AUMC_t = 40{,}3918\ \text{mg} \cdot \text{h}^2 \cdot \text{l}^{-1} + 6{,}31\ \text{mg} \cdot \text{h}^2 \cdot \text{l}^{-1} = 46{,}7\ \text{mg} \cdot \text{h}^2 \cdot \text{l}^{-1}$$

Obecnie można wyliczyć MRT kolejno ze wzorów (8.7) i (8.8):

$$MRT_{i.v.} = \frac{46{,}7\ \text{mg} \cdot \text{h}^2 \cdot \text{l}^{-1}}{97{,}63\ \text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{l}^{-1}} = 0{,}48\ \text{h}$$

$$MRT_{i.v.} = \frac{1}{2{,}25\ \text{h}^{-1}} = 0{,}44\ \text{h}$$

Obliczone wyniki z dwóch różnych wzorów są bardzo zbliżone.
Pozostała jeszcze do obliczenia objętość dystrybucji ze wzoru (8.16):

$$V_{ss} = \frac{146{,}3\ \text{mg} \cdot 46{,}7\ \text{mg} \cdot \text{h}^2 \cdot \text{l}^{-1}}{97{,}63^2\ \text{mg}^2 \cdot \text{h}^2 \cdot \text{l}^{-2}} = 0{,}72\ \text{l}$$

9

WIĄZANIE LEKÓW Z BIAŁKAMI

Na ogół rutynowo oznacza się stężenie całkowite (ogólne) leku w osoczu lub surowicy krwi. Tymczasem stężenia ogólne nie wszystkich leków w osoczu (surowicy) krwi są odzwierciedleniem ich stężeń na receptorach. Dlatego ogólne stężenie tych leków może prowadzić do mylnych wniosków odnośnie do ich działania farmakologicznego. Kompleks leku z białkiem, jako zbyt duży, nie dyfunduje z kompartmentu naczyniowego do tkankowego, a więc nie może również dotrzeć do receptora mieszczącego się w tkankach. Tylko wolny lek jest transportowany przez błony biologiczne, aby dotrzeć do miejsc receptorowych w kompartmencie wewnątrzkomórkowym. Wolny lek jest zatem aktywny farmakologicznie, a jego część związana z białkiem jest nieaktywna. Stanowi ona swoisty magazyn (depot) leku, z którego łatwo dysocjuje wolny lek zgodnie z zasadami odwracalnej reakcji równowagi. Dlatego też reakcję wiązania leku z białkiem można opisać za pomocą *prawa działania mas Guldberga-Waagego*:

Białko + lek ⇔ Kompleks lek–białko

$$P + D \xleftrightarrow{K_a} PD$$

$$K_a = \frac{[PD]}{[P] \cdot [D]} \tag{9.1}$$

gdzie: K_a – stała wiązania (asocjacji),
$[P]$ – stężenie molowe białka,
$[D]$ – stężenie molowe wolnego leku,
$[PD]$ – stężenie molowe kompleksu lek–białko.

Leki wiążące się w dużym stopniu z białkiem (≥90%) mają duże wartości K_a, co wynika z powyższego wzoru. Będą one wymagały dużych dawek w celu uzyskania stężenia terapeutycznego wolnego leku. W badaniach kinetycznych *in vitro* stosuje się oczyszczoną albuminę jako wzorzec białka, ponieważ przede wszystkim to białko jest odpowiedzialne za wiązanie z lekiem w osoczu. Wielkością charakteryzującą zdolność tworzenia kompleksu substancji leczniczej z białkiem jest wartość r, która oznacza liczbę moli leku związanego przez jeden mol białka:

$$r = \frac{[PD]}{[PD] \cdot [P]} \tag{9.2}$$

Z równania (9.1) wylicza się $[PD]$ i wstawia do powyższego równania:

$$r = \frac{K_a \cdot [P] \cdot [D]}{K_a \cdot [P] \cdot [D] + [P]}$$

$$r = \frac{K_a \cdot [D]}{1 + K_a \cdot [D]} \tag{9.3}$$

Równanie to dotyczy sytuacji, w której 1 mol leku wiąże się z 1 molem białka, a więc w stosunku 1:1. Zakłada istnienie 1 niezależnego miejsca wiążącego dla każdego mola leku. Jeżeli istnieje n identycznych i niezależnych miejsc wiążących w 1 molu białka, to:

$$r = \frac{n \cdot K_a \cdot [D]}{1 + K_a \cdot [D]} \tag{9.4}$$

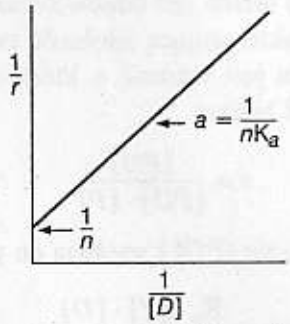
Jeżeli istnieje więcej niż 1 rodzaj miejsc wiążących, to powyższe równanie ulega rozszerzeniu:

$$r = \frac{n_1 \cdot K_1 \cdot [D]}{1 + K_1 \cdot [D]} + \frac{n_2 \cdot K_2 \cdot [D]}{1 + K_2 \cdot [D]} + \ldots$$

Znane są transformacje liniowe równania (9.4), które pozwalają obliczyć stałe tego równania n i K_a. Są to: odwrócone równanie Klotza, równanie Scatcharda i równanie Rosenthala [29]. *Równanie Klotza* uzyskuje się przez odwrócenie równania (9.4) i rozdzielenie prawej strony otrzymanego równania na 2 ułamki proste:

$$\frac{1}{r} = \frac{1 + K_a \cdot [D]}{n \cdot K_a \cdot [D]}$$

$$\frac{1}{r} = \frac{1}{n \cdot K_a} \cdot \frac{1}{[D]} + \frac{1}{n} \tag{9.5}$$



Ryc. 9.1. Odwrócony wykres Klotza. $1/r$ jako liniowa funkcja $1/[D]$ [33].

Zgodnie z tym równaniem wykres $1/r$ jako funkcja $1/[D]$ stanowi linię prostą (ryc. 9.1).

Jeżeli wykres ten nie jest linią prostą, to proces wiązania leku z białkiem jest bardziej złożony. Zakłada on bowiem istnienie jednego typu miejsc wiążących i wyklucza interakcję miejsc wiążących. Łatwo zauważyć, że wykres Klotza jest identyczny z liniową izotermą *adsorpcji Langmuira* oraz z *wykresem Lineweavera-Burka*. Ze współczynika kierunkowego prostej oraz z wartości przecięcia tego wykresu wyznacza się n i K_a (ryc. 9.1). Powszechnie stosowane jest również *równanie Scatcharda*. W celu otrzymania tego równania mnoży się równanie (9.4) przez wartość jego mianownika, a następnie przegrupowuje się odpowiednio wyrazy:

$$r + rK_a[D] = nK_a[D]$$

$$r = nK_a[D] - rK_a[D]$$

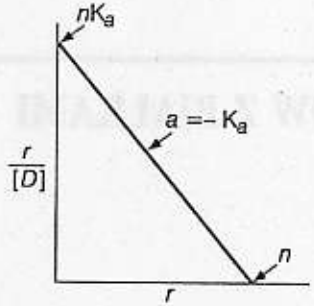
$$\frac{r}{[D]} = n \cdot K_a - K_a \cdot r \qquad (9.6)$$

Zgodnie z równaniem Scatcharda $r/[D]$ jest liniową funkcją r o współczynniku kierunkowym $a = -K_a$ i wartości przecięcia $b = nK_a$ (ryc. 9.2).

Charakterystycznym punktem tego wykresu jest również wartość przecięcia prostej z osią OX, gdy $r/[D] = 0$, to (ryc. 9.2):

$$0 = nK_a - K_a r$$

$$K_a r = nK_a$$



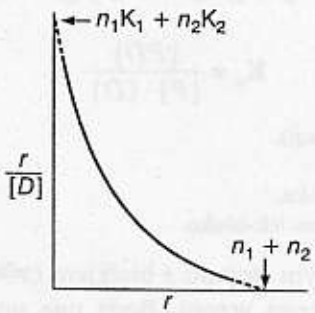
Ryc. 9.2. Wykres Scatcharda. $r/[D]$ jako liniowa funkcja r [33].

$$r = n$$

Wykres Scatcharda dla wiązania niektórych leków z białkiem jest krzywoliniowy (ryc. 9.3). Stanowi on sumę przynajmniej dwóch linii prostych. Wiązanie kwasu salicylowego z albuminami jest przykładem tego typu wiązania, w którym istnieją przynajmniej 2 rodzaje miejsc wiążących (n_1 i n_2) oraz 2 stałe wiązania (K_1 i K_2).

Dwie poprzednie metody nie mogą znaleźć zastosowania, gdy dokładny rodzaj i ilość białka nie są znane. Oblicza się wtedy tylko procent wiązania leku z białkiem np. osocza. Ułamek leku związanego (β) można wyznaczyć wtedy doświadczalnie ze stosunku:

$$\beta = \frac{[D]_B}{[D]_T}$$



Ryc. 9.3. Wykres Scatcharda, gdy występują 2 rodzaje miejsc wiążących ($n_1 + n_2$) [33].

gdzie: $[D]_B$ – stężenie leku związanego,
$[D]_T$ – stężenie ogólne (całkowite) leku w osoczu.

Parametry wiązania można wyznaczyć nawet przy nieznajomości rodzaju białka wiążącego:

$$r = \frac{[D]_B}{[P]_T} = \frac{n \cdot K_a \cdot [D]}{1 + K_a \cdot [D]}$$

gdzie: $[D]$ – stężenie leku wolnego,
$[P]_T$ – ogólne stężenie białka.

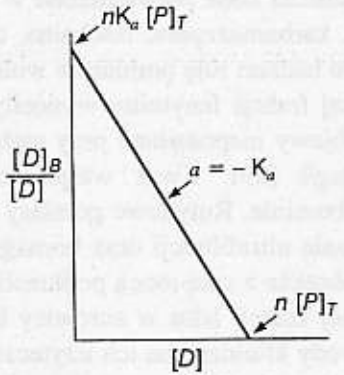
Rozwiązanie powyższej proporcji z uwzględnieniem odpowiedniego przegrupowania wyrazów prowadzi do postaci zwanej *równaniem Rosenthala* [29]:

$$\frac{[D]_B}{[D]} = n \cdot K_a \cdot [P]_T - K_a \cdot [D] \qquad (9.7)$$

Wykres $[D]_B/[D] = f\{[D]\}$ jest linią prostą o współczynniku kierunkowym równym $-K_a$ oraz o wartości przecięcia $b = nK_a[P]_T$ (ryc. 9.4).

Charakterystyczny jest również punkt na osi OX dla $[D]_B/[D] = 0$, a mianowicie wtedy $[D]_B = n[P]_T$ (ryc. 9.4).

Przy stałym stężeniu białka, co normalnie ma miejsce, ułamek leku związanego zmniejsza się ze zwiększeniem stężenia leku, ponieważ tylko pewna liczba miejsc wiążących jest dostępna dla leku. Przy małych stężeniach może się on w większości wiązać z białkiem. Przy odpowiednio dużym stężeniu leku miejsca wiążące zostają wysycone całkowicie. Dalsze zwiększenie stężenia leku powoduje szybkie zwiększenie stężenia jego wolnych cząsteczek.



Ryc. 9.4. Wykres Rosenthala [33].

Każdy czynnik, który nagle zwiększa ułamek stężenia wolnego leku, powoduje zmiany w farmakokinetyce tego leku. Dzieje się tak często w różnych stanach chorobowych.

Najważniejsze białka surowicy krwi ludzkiej, które wiążą leki, to albumina (HSA) i kwasowa α_1-glikoproteina (AAG). Ponadto są inne białka, które wiążą metale, związki endogenne, takie jak steroidy i hormony tarczycy, które mogą wiązać także leki, lecz w mniejszym zakresie.

Albumina jest głównym białkiem surowicy krwi (60%). Stanowi jeden łańcuch polipeptydowy złożony z 585 aminokwasów o masie molowej 69 000 g/mol. Jej punkt izoelektryczny występuje przy pH 4,9; dlatego wykazuje ładunek ujemny we krwi. Jej trzeciorzędowa struktura jest stabilizowana przez mostki disiarczkowe. Odpowiada za ciśnienie osmotyczne krwi oraz transport substancji endo- i egzogennych. Wiąże przede wszystkim leki o charakterze kwasowym. W osoczu krwi ludzkiej występuje w stężeniu 3,5–5,0 g/dl. W różnych stanach chorobowych następuje hipoalbuminemia (oparzenia, rak, choroby zapalne, wątroby, nerek).

α_1-Glikoproteina jest białkiem o łańcuchu polipeptydowym złożonym z 204 aminokwasów o masie molowej 44 000 g/mol. Występuje w niej znacząca część węglowodanowa (41%). Prawidłowe jej stężenie we krwi wynosi 80 mg/dl. Stężenie jej zwiększa się w chorobach zapalnych, zawale serca, nowotworach, wstrząsach pourazowych i innych. Białko to odgrywa ważną rolę w wiązaniu leków o charakterze zasadowym. Może ono ulegać wysyceniu nawet przez niektóre leki o stężeniach terapeutycznych (dizopyramid, lidokaina).

Leki można podzielić na kilka typów pod względem rodzaju kinetyki wiązania z białkami (wysycalna, niewysycalna), dysocjacji jonowej i wartości stałych wiązania. Leki I grupy (warfaryna, diazepam) wiążą się z 2 różnymi i swoistymi rodzajami miejsc wiążących w albuminie, zwanymi warfarynowymi i benzodiazepinowymi. Ich stała wiązania wynosi 10^4–10^6 l/mol. Proces wiązania jest wysycalny, a wykres Scatcharda – nieliniowy. Przykładem leku II typu jest indometacyna. Wiązanie jej z albuminą składa się z 2 procesów. Pierwszy z nich jest wysycalny, a drugi nie. Wykres Scatcharda jest również nieliniowy. Stała K_a wynosi 10^3–10^5 l/mol. Lekiem z III grupy jest fenytoina. Wiązanie jej z białkami w klinicznym zakresie stężeń jest niewysycalne. Do IV grupy należą leki niedysocjujące, których przedstawicielem są glikozydy nasercowe. Wiążą się z albuminą w sposób niewysycalny. Ich ułamek stężenia związanego pozostaje stały dla prawidłowego stężenia albuminy. Nie są wypierane z wiązania przez inne leki. Tylko wolne kwasy tłuszczo-

we zmniejszają ich wiązanie z białkami. Charakterystyczną cechą leków zasadowych (typ V i VI) jest ich wysycalne wiązanie z α_1-glikoproteiną i niewysycalne z albuminą. Stałe wiązania mają wysokie wartości w przypadku procesu wysycalnego.

Jeżeli leki zasadowe są także lipofilowe, to wiążą się także z lipoproteinami. Mogą się również wiązać z immunoglobulinami, erytrocytami, leukocytami i płytkami krwi. Steroidy (kortykosteroidy, estrogeny, progestageny, androgeny i ich syntetyczne pochodne) łączą się z albuminą w procesie wysycalnym, wykazując wartości n 1–10 i K_a 10^4–10^5 l/mol. Większość steroidów fizjologicznych jest transportowana przez specyficzną globulinę, a ich K_a ma bardzo wysoką wartość 10^7–10^9 l/mol. Łączą się także z α_1-glikoproteiną ($K_a = 10^5$ l/mol).

Wiązanie leków z białkami ma wpływ na pozorną objętość dystrybucji i w niektórych przypadkach na klirens. Retencja leku we krwi ma miejsce wówczas, gdy pojemność wiązania (nK_a) dla krwi jest większa niż dla innych tkanek. Zjawisko to obserwuje się w przypadku leków I i II grupy. Leki te mają małe wartości V_d (0,1 l/kg). Zwiększenie ułamka wolnego leku w osoczu zwiększa V_d. Do tych leków należą fenylbutazon, warfaryna itp. Natomiast leki wykazujące większe powinowactwo do tkanek niż do osocza wykazują wartości V_d przewyższające objętości kompartmentów fizjologicznych (30–40 l/kg).

Jeżeli wykładnik ekstrakcji jest duży (ER > 0,7), to klirens zależy tylko od Q. W tym przypadku lek jest transportowany z krwi do tkanek. Wiązanie leku z białkami nie ma w tym przypadku wpływu na klirens. Na przykład klirens krwi dla propranololu (ER = 0,9) nie zależy od ułamka wolnego leku w osoczu. Klirens leków o małym wykładniku ekstrakcji (ER < 0,3, fenytoina, warfaryna) zwiększa się proporcjonalnie do stężenia wolnego leku w osoczu, który jest jedynie wychwytywany przez tkankę oczyszczającą. W przypadku leków kwasowych I grupy (kwas walproinowy) miejsca wiążące białek ulegają szybko wysyceniu nawet w dawkach terapeutycznych. Konsekwencją tego jest zależność parametrów farmakokinetycznych od dawki.

Stan fizjologiczny (wiek, płeć, ciąża) ma wpływ na wiązanie leków z białkami. Wynika to głównie ze zmiany stężenia w osoczu albuminy, α_1-glikoproteiny, wolnych kwasów tłuszczowych i bilirubiny. Interakcje farmakokinetyczne (antagonizm kompetycyjny i niekompetycyjny) powodują, że leki mogą być wypierane z wiązania przez inne. Kwas walproinowy wypiera fenytoinę z połączenia z albuminą. Wolna fenytoina ulega szybszej eliminacji, co powoduje zmniejszenie jej C_{ss}. Niektóre leki mogą chemicznie reagować z albuminą. Na przykład kwas acetylosalicylowy acetyluje reszty lizyny, zmieniając pojemność wiązania z albuminą. Podobnie mogą konkurować ze sobą dwa lub kilka sulfonamidów. Ogólnie można stwierdzić, że wyparcie leku z wiązania z białkiem zwiększa efekt terapeutyczny, ale jednocześnie należy liczyć się z objawami niepożądanymi. Zwiększa się także klirens nerkowy leku, co częściowo osłabia zwiększony efekt farmakologiczny. Interakcja jest istotna dla leków, które wiążą się z białkami w ponad 95%.

Leki z grup I i II oraz niektóre z grupy IV (digoksyna) należy podawać w postaci dużej dawki inicjującej, która jest w pewnym stopniu inaktywowana przez białka. Dopiero dawki podtrzymujące zapewniają odpowiednie stężenie leku wolnego. Takie postępowanie uznano za właściwe także w odniesieniu do doustnych antykoagulantów, leków przeciwzapalnych (steroidowych i niesteroidowych) oraz niektórych antybiotyków o charakterze kwasowym. Odwracalne wiązanie leków z białkiem może wywierać przedłużone działanie, gdyż kompleks lek–białko odgrywa rolę magazynu, z którego lek jest wolno dostarczany do receptorów.

Leki o dużym stopniu wiązania z białkami i względnie małej objętości dystrybucji powinny być monitorowane tylko w postaci wolnej, gdyż one jedynie stanowią cząsteczki aktywne. Natomiast stężenie wolnego leku w osoczu ma małe znaczenie kliniczne w przypadku leków silnie wiązanych przez białka tkankowe. Pomiary stężenia wolnego leku mogą wyjaśnić atypową reakcję chorego na zwykle stosowane dawki danego leku bardzo silnie wiążącego się z białkami. Odnosi się to także do wielolekowej terapii za pomocą tego rodzaju leków. Dotyczy to przede wszystkim leków, których zawartość frakcji wolnej jest bardzo zróżnicowana u poszczególnych chorych. Wymagana jest jednak potwierdzona badaniami naukowymi użyteczność tego rodzaju pomiarów w praktyce klinicznej. Badania takie potwierdzono w odniesieniu do następujących leków: fenytoina, karbamazepina, lidokaina, chinidyna i dizopyramid [29]. Bardzo szczegółowo badano rolę pomiarów wolnej fenytoiny w leczeniu padaczki. Wahania wolnej frakcji fenytoiny wynosiły u chorych 3,4–26,1%. Wszyscy chorzy mieli objawy niepożądane przy stężeniach wolnej fenytoiny przekraczających 2,2 mg/l [29]. Kwas walproinowy wypiera fenytoinę z miejsc wiążących w albuminie. Rutynowe pomiary stężeń wolnej fenytoiny ułatwia łączne zastosowanie ultrafiltracji oraz homogenicznych metod immunologicznych. Należy jednakże z całą mocą podkreślić, że rutynowe stosowanie monitorowania wolnej frakcji leku w surowicy krwi jest tylko wówczas uzasadnione, gdy są dowody kliniczne na ich użyteczność. Wynika z tego także to, iż stosuje się je tylko wyjątkowo w odniesieniu do nielicznych leków.

10

MODELE FARMAKOKINETYCZNO-FARMAKODYNAMICZNE (PK/PD)

Model PK/PD stanowi opis matematyczny zależności z jednej strony stężenia aktywnego leku i(lub) jego metabolitu w osoczu i(lub) w tkankach, a z drugiej strony jego(ich) działania farmakologicznego w zależności od czasu. Różne leki odznaczają się różnymi modelami PK i PD oraz różnią się wartościami ich modelowych parametrów, np. objętości dystrybucji, klirensu ogólnoustrojowego, powinowactwa do receptorów, wewnętrznej aktywności itp. Na właściwości farmakodynamiczne leku mają wpływ następujące procesy: procesy farmakokinetyczne, dystrybucja w biofazie, interakcje lek–receptor, przenoszenie sygnału i drugorzędowe zjawiska postreceptorowe [15].

Lek lub jego aktywny metabolit musi dotrzeć do miejsca działania (biofazy), aby spowodować działanie farmakologiczne. Biofazę stanowi kompartment tkankowy mający swoiste receptory farmakologiczne, z którymi reaguje aktywna cząsteczka. Dystrybucja w biofazie łączy ze sobą procesy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

Po osiągnięciu biofazy cząsteczka aktywna reaguje z receptorami farmakologicznymi. Receptory stanowią biologiczne makrocząsteczki, które swoiście wiążą aktywną cząsteczkę leku i wywołują obserwowane działanie farmakologiczne. Ogólnie kompartment stanowiący biofazę jest kinetycznie homogeniczny, a interakcja lek–receptor jest natychmiastowa. Ta interakcja podlega prawu działania mas:

$$\text{Lek + receptor} \xleftrightarrow{K} \text{Kompleks lek–receptor} \xleftrightarrow{k_{int.}} \text{Efekt}$$

Stała równowagi tej reakcji jest miarą powinowactwa do receptora. Zdolność kompleksu lek–receptor do wywołania efektu farmakodynamicznego zależy od wewnętrznej aktywności leku, $k_{int.}$. Z powyższego wynika następująca zależność między efektem farmakologicznym, $E(C_b)$ i stężeniem leku w biofazie, C_b:

$$E(C_b) = \frac{k_{int.} \cdot R_{tot.} \cdot C_b}{K + C_b} \tag{10.1}$$

gdzie: $R_{tot.}$ – ograniczona liczba receptorów.

Efekt PD jest liniową funkcją ułamka obsadzonych receptorów. Wpływ zamiany stopnia obsadzenia receptora na efekt PD charakteryzuje stała $k_{int.}$. Nie znając receptorów można się posłużyć następującą zależnością:

$$E_{maks.} = k_{int.} \cdot R_{tot.}$$

W ten sposób równanie (10.1) można uprościć do postaci:

$$E(C_b) = \frac{E_{maks.} \cdot C_b}{K + C_b} \tag{10.2}$$

Parametr $E_{maks.}$ często nazywa się *wewnętrzną efektywnością*, gdyż określa maksymalny efekt. Do równania powyższego wprowadza się nowy parametr n, zwany *współczynnikiem Hilla*, który jest miarą oddziaływania cząsteczek leku z innymi miejscami wiążącymi:

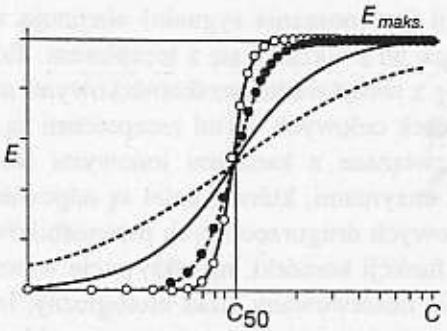
$$E(C_b) = \frac{E_{maks.} \cdot C_b^n}{K^n \cdot C_b^n} \tag{10.3}$$

Parametr n ma wpływ na kształt profilu E-C. Dwa ostatnie równania są bardzo podobne do równania Michaelisa-Menten i do izotermy adsorpcji Langmuira.

Procesy transdukcji (przenoszenia sygnału) obejmują wszystkie zjawiska biologiczne następujące po związaniu się z receptorem. Takie leki, jak aminy katecholowe wiążą się z receptorami pozakomórkowymi na powierzchni błony komórkowej komórek celowych. Tymi receptorami są białka rozpięte na błonie komórkowej związane z kanałami jonowymi lub sprzężone z wewnątrzkomórkowymi enzymami, które z kolei są odpowiedzialne za tworzenie wewnątrzkomórkowych drugorzędowych przenośników, np. cAMP, które wywołują zmiany w funkcji komórki, np. aktywację wewnątrzkomórkowych fosforylaz, a następnie obserwowany efekt biologiczny. Inne leki, jak glikokortykosteroidy, muszą być przetransportowane przez błonę, aby zareagować z rozpuszczalnymi wewnątrzkomórkowymi receptorami. Powstały kompleks lek–receptor ulega następnie translokacji do jądra i interferuje w transkrypcję

jądrowego DNA oraz w mechanizm translacji. Niestety mechanizm działania i drogi transdukcji sygnału sporej grupy leków są nieznane.

Wszystkie powyższe procesy są określane jako pierwotne procesy biologiczne wywołane przez lek na poziomie komórkowym. Jednak większość efektów farmakodynamicznych mierzy się na poziomie całego organizmu, tj. u zwierząt lub u ludzi. Dlatego nazywa się je wtórnymi procesami postreceptorowymi. Jednak mogą one znacząco wpływać na obserwowane efekty farmakodynamiczne. Większość leków o działaniu receptorowym reaguje z różnymi rodzajami receptorów, wywołując różne efekty farmakodynamiczne, np. aminy katecholowe wiążą się zarówno z receptorami α-, jak i β-adrenergicznymi, które wykazują przeciwstawne działania na niektóre części układu sercowo-naczyniowego. Ta nieswoistość obserwowanego działania leków może przeszkadzać w rzeczywistej interpretacji zależności *E-C* dla pierwotnego skutku. Stosowanie więc teorii interakcji lek–receptor opisanej równaniem (10.3) jest uproszczeniem faktycznych procesów fizjologicznych. Tym niemniej równanie to jest użyteczne do opisu profilów *E-C*. Standardowe modele farmakologiczne (hiperboliczny i sigmoidalny $E_{maks.}$), opierające się na swoistej interakcji lek–receptor, można wykorzystać do związania obserwowanego działania farmakologicznego ze stężeniem leku w hipotetycznych miejscach receptorowych, czyli w biofazie. Leki można scharakteryzować za pomocą pozornego powinowactwa receptorowego, C_{50} i wewnętrznej aktywności (skuteczności), $E_{maks.}$, jak również za pomocą stromości profilu *E-C* (*współczynnika Hilla*), *n* (ryc. 10.1).



Ryc. 10.1. Wpływ czynnika Hilla *n* na zależność *E-C*. Wzrost wartości *n* od 1 do większych wartości zwiększa także nachylenie krzywej *E-C* w punkcie środkowym [26].

Modelowanie PK/PD odgrywa coraz większą rolę w badaniach nad wprowadzeniem nowego leku do lecznictwa. Ma również zastosowanie w optymalizacji dawkowania leków. Pozwala znaleźć odpowiedź na następujące pytania: jaka dawka, jaki schemat dawkowania, jaka jest optymalna droga podania, jaka jest najlepsza postać leku [15]. Sądzi się, że modelowanie PK/PD stanie się w przyszłości rutynową metodą optymalnego stosowania leków w farmakoterapii poprzez wskazanie racjonalnego schematu dawkowania i racjonalnej postaci danego leku.

11

TERAPEUTYCZNE MONITOROWANIE LEKÓW

Do leków najczęściej monitorowanych u chorych leczonych ambulatoryjnie i w szpitalu należą: antybiotyki (amikacyna, chloramfenikol, gentamicyna, netilmycyna, tobramycyna i wankomycyna), leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, etosuksimid, felbamat, gabapentyn, lamotrigina, fenobarbital, fenytoina, primidon, kwas walproinowy i ostatnio wprowadzony zonisamid), leki sercowo-naczyniowe (amiodaron, bretylium, digoksyna, diltiazem, dizopyramid, flekainid, lidokaina, meksyletyna, moracizyna, nifedipina, prokainamid, propafenon, propranolol, chinidyna, sotalol i tokainid), leki immunosupresyjne (cyklosporyna i takrolimus), leki psychiatryczne (amitriptylina, amoksypina, bupropion, klomipramina, dezipramina, doksepina, imipramina, fluoksetyna, fluwoksamina, maprotylina, nortriptylina, paroksetyna, sertralina, trimipramina i trazodon), a do innych można zaliczyć: sole litu, metotreksat i teofilinę.

Najczęściej stosowanymi ilościowymi metodami w medycynie klinicznej do pomiaru stężeń ww. leków w próbkach od leczonych chorych są: metody immunologiczne (FPIA – pomiaru fluorescencji spolaryzowanej, EMIT – enzymatyczno-immunologiczna, RIA – radioimmunologiczna) i chromatograficzne (HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowa). Metody immunologiczne są proste i szybkie dzięki zautomatyzowaniu i można nabyć niezbyt drogie zestawy odczynników wraz z aparaturą pomiarową. Metody chromatografii cieczowej są bardziej skomplikowane i dlatego wymagają zatrudnienia dobrze wyszkolonego analityka, a ponadto koszt opracowania metody i utylizacji odczynników jest znacznie większy; w handlu nie ma gotowych testów do oznaczeń poszczególnych leków w materiale biologicznym. Z tego powodu metoda HPLC jest metodą referencyjną dla metod immunologicznych w celu ich walidacji. Posługujemy się nią wówczas, gdy nie są dostępne gotowe zestawy odczynników do oznaczeń danego leku. Metoda elektroforezy kapilarnej (CE) jest względnie nową metodą w monitorowaniu leków.

Rozdział leków tą metodą następuje na skutek różnic ich ładunku, hydrofobowości, wielkości cząsteczek oraz konformacji. Przykłady oznaczeń leków w matrycach biologicznych tą metodą w celu TDM są nieliczne. Znaczącą zaletą CE jest przede wszystkim bardzo mała objętość próbki (nl), znacznie mniejsza niż w HPLC (µl). Ponadto objętość buforu niezbędna do rozdziału jest znacznie mniejsza od objętości fazy ruchomej w HPLC. Przepływ fazy ruchomej następuje dzięki elektroosmozie, bez udziału wysokociśnieniowej (do 35 MPa) pompy cieczowej. Dzięki temu rozdział w CE jest szybki, a wyniki bardziej precyzyjne niż w HPLC. Oznaczalność jest porównywalna do HPLC (1 ng/ml), ale nie dotyczy klasycznej CE, której oznaczalność dotyczy większych stężeń, a więc może być ona zastosowana tylko do leków podawanych w dużych dawkach, jak teofilina. Stosowane metody analityczne muszą być walidowane [2, 30] (tab. 11.1).

Monitorowanie leków jest wskazane u wszystkich chorych leczonych antybiotykami aminoglikozydowymi ze względu na ich mały współczynnik terapeutyczny, szczególnie jednak powinno być stosowane u ciężko chorych w celu zapewnienia optymalnych stężeń antybiotyków z grupy gentamicyny w surowicy krwi (5–10 mg/l, z wyjątkiem amikacyny 20–30 mg/l)). Stężenie minimalne przed podaniem kolejnej dawki powinno być zbliżone do 2,5 mg/l (amikacyna 10 mg/l) [21]. EMIT jest obecnie najdogodniejszą metodą w terapeutycznym monitorowaniu tych antybiotyków. Płytkowe metody mikrobiologiczne są w dalszym ciągu popularne w Wielkiej Brytanii. W metodach tych interferują inne stosowane antybiotyki, np. β-laktamowe (cefoksytyna), a także antykoagulanty, np. heparyna. Z innych metod FIA i EIA przewyższają ze względów praktycznych RIA. Metoda HPLC nie jest wskazana dla tych antybiotyków ze względu na brak w ich cząsteczkach chromoforu. Zastosowanie detektora UV lub fluorescencyjnego wymaga derywatyzacji, np. z chloro-2,4-dinitrobenzenem lub chlorkiem dansylu (chlorek kwasu 5-dimetyloaminonaftaleno-1-sulfonowego) [21] (tab. 11.2).

Pomiary stężeń leków przeciwpadaczkowych w osoczu znacznie ułatwiają optymalizację dawkowania, szczególnie na początku leczenia, a także w przypadku braku wyników leczniczych, pojawienia się objawów niepożądanych lub w terapii wielolekowej. Ostatnio szczególnie rekomenduje się do oznaczeń tych leków CE, a mianowicie micelarną elektrokinetyczną chromatografię kapilarną (MEKC) z zastosowaniem diode array detector (DAD). Wyniki są porównywalne do metody HPLC, ale rozdział jest bardziej swoisty i wybiórczy. Ponadto MEKC przewyższa metody immunologiczne, które wykazują reaktywność krzyżową w obecności analogów lub metabolitów, np. fe-

Tabela 11.1. Szczegółowe rekomendacje odnośnie do walidacji metod analitycznych stosowanych w badaniach farmakokinetycznych i dostępności biologicznej [2, 30]

1. Trwałość analitu w matrycy biologicznej
   - zawartość analitu w próbkach biologicznych w trakcie procedury analitycznej w temp. pokojowej, jak i podczas przechowywania próbek (w temp. np. 4°, –20° lub –80°C) nie powinna zmieniać się więcej niż o ±5% lub o ±15% w przypadku derywatyzacji
   - określenie wpływu na powyższą zawartość analitu co najmniej dwóch cykli zamrażania (np. do –20° i (lub) do –80°C) i rozmrażania próbek biologicznych, znajdujących się w stosowanych pojemnikach (szkło, polipropylen)
2. Specyficzność metody względem związków endogennych należy sprawdzić w danej matrycy pochodzącej z 6 różnych źródeł
3. Selektywność metody odnosi się do metabolitów analitu, ewentualnie jego produktów rozkładu i związków egzogennych, np. innych leków, przyjmowanych przez danego chorego. Wymaga to sprawdzenia metody nie tylko na próbkach materiału biologicznego, nastrzykiwanego danym analitem, lecz także w odniesieniu do próbek otrzymanych od chorego lub probanta przyjmującego dany lek
4. Opracowana metoda analityczna powinna dotyczyć leku i(lub) jego metabolitu, które decydują o działaniu farmakologicznym (leczniczym)
5. Opracowana metoda powinna być stereoselektywna tylko w stosunku do leków niegenerycznych. Profile farmakokinetyczne ich enancjomerów powinny być przebadane na zdrowych ochotnikach
6. Krzywą wzorcową należy obliczyć metodami statystycznymi, po sprawdzeniu rozkładu normalnego (testem Kołmogorowa-Smirnowa), na podstawie 5–8 punktów doświadczalnych (poza próbą ślepą), stanowiących średnią z 2–3 próbek
7. Ustalić zakres stężeń krzywej wzorcowej. W tym celu należy wyznaczyć dolną granicę wykrywalności (czułość) LOD (the limit of detection) i dolną granicę oznaczalności (oznaczalność) LOQ (the lower limit of quantitation). LOD jest to najmniejsze stężenie, którego pik można odróżnić od szumów. LOQ powinna co najmniej 2 razy przewyższać LOD
8. LOQ należy wyznaczyć dla co najmniej 5 próbek, obliczyć ich CV (coefficient of variation – współczynnik zmienności) i(lub) przedział ufności
9. Dokładność (accuracy) określa odchylenie (w %) oznaczonej wartości od wartości prawdziwej. Odzysk (recovery) dodanego analitu do matrycy w zakresie oznaczanych stężeń jest przeważnie miarą dokładności. Odzysk akceptowalny przez różnych autorów wynosił nie mniej niż 50, 80 lub 90%, chociaż byłoby oczywiście lepiej, aby był jak najwyższy

Tabela 11.1 cd.

10. Precyzja (precision) jest miarą powtarzalności wyników oznaczeń. Zwykle odnosi się ją do oznaczeń w danym dniu (within-day lub intra-assay precision) i do oznaczeń w kolejnych dniach (between-days lub inter-assay precision). Powinny być wyznaczone dla co najmniej 3 różnych stężeń z zakresu krzywej wzorcowej: zbliżonych do LOQ, w pobliżu stężenia środkowego i tuż poniżej stężenia maksymalnego. Średnie wartości precyzji i dokładności powinny się mieścić w zakresie ±15% wartości prawdziwej. Jedynie dla LOQ jest akceptowalna wartość nie przewyższająca 20%

Tabela 11.2. Leki wymagające monitorowania u noworodków [21]

Lek	Warunek kliniczny	Czas po wlewie dożylnym [h]	Stężenie [mg/l]	
			okno terapeutyczne	wartość krytyczna
Gentamicyna/ /tobramycyna Amikacyna	Posocznica	0,5	Pik 6–8 Próg <2 Pik 20–30 Próg <2,5–10	>12
Wankomycyna	Posocznica	0,5-1,0	Pik 25–40 Próg 5–10	>50
Chloramfenikol	Posocznica	4	7,5–14	>25
Teofilina/kofeina [μmol/l]	Bezdech		27–55 25–100	
Digoksyna [nmol/l] (μg/l)	Zastoinowa niewydolność serca, arytmia nadkomorowa		1–2,6 (0,5–2,0)	>3,1 (>2,4)
Fenobarbital [μmol/l] (mg/l)	Napady padaczki, niedokrwienie mózgu	2	40–160 (10–40)	>250 (>60)

Tabela 11.3. Charakterystyka metody HPCE względem HPLC i FPIA w monitorowaniu leków przeciwpadaczkowych w surowicy krwi [20]

Kryteria	CE	HPLC	FPIA
Rozdział	++	+	–
Specyficzność	+	+	–
Jednoczesne oznaczenie	+	+	–
Wykrywalność	±	+	±
Szybkość/prostota	+	±	++
Mała próbka	++	±	+
Zanieczyszczenie środowiska	+	–	±
Koszty	+	±	–

++ najlepsza metoda, + średnio lepsza, ± nieco lepsza i(lub) gorsza, – średnio gorsza

nobarbitalu, karbamazepiny i wankomycyny, i nie pozwalają oznaczyć kilku leków będących jednocześnie w próbce. Nie opracowano dotychczas FPIA dla zonisamidu, natomiast dla innych leków przeciwpadaczkowych jest to metoda najbardziej popularna. Dodatkową zaletą metody MEKC jest możliwość bezpośredniego wstrzyknięcia próbki osocza do kapilary, ponieważ białka ulegają solubilizacji za pomocą dodekasulfonianu sodu (SDS) [20] (tab. 11.3).

Spośród leków kardiologicznych glikozydy nasercowe (digoksyna i digitoksyna) i leki przeciwarytmiczne (prokainamid, N-acetyloprokainamid, chinidyna, lidokaina, dizopyramid, flekainid) są najczęściej monitorowane za pomocą dostępnych w handlu testów immunologicznych. Ponadto są stosowane różne metody chromatograficzne (np. HPLC). Próbki krwi do oznaczeń digoksyny należy pobierać po upływie przynajmniej 8–12 h od przyjęcia ostatniej dawki, ponieważ tylko wtedy (zakończenie dystrybucji leku) obserwuje się liniową zależność między stężeniem w osoczu i działaniem farmakologicznym tego leku. Wtedy tylko stężenia >3,5 μg/l mają znaczenie ostrzegawcze, wymagające zmniejszenia dawki. Nigdy nie należy oznaczać tylko prokainamidu, lecz także jego metabolit (N-acetyloprokainamid), ponieważ mają one inne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne [38] (tab. 11.4).

Cyklosporyna jako lek o małym współczynniku terapeutycznym wymaga monitorowania. Do oznaczenia jej stężenia w pełnej krwi stosuje się różne metody immunologiczne. Dwie z nich to FPIA i CEDIA (Cloned Enzyme

Tabela 11.4. Parametry farmakokinetyczne leków kardiologicznych wymagających monitorowania [38]

Lek	$t_{0,5}$ [h]	Czas do *SS* [dni]	Zakres terapeutyczny [mg/l]	Stężenie toksyczne [mg/l]
Amiodaron	13–37 dni	130–535	0,5–2,0	>2,5
Digitoksyna	100–200	1 miesiąc	0,01–0,03	>0,045
Digoksyna	26–52	5–7	0,0004–0,002	>0,003
Dizopyramid	5–7	1–2	2–5	>7
Flekainid	8–14	3–5	0,2–1,0	>1,0
Lidokaina	1,4–2,2	0,5–1,5 h (z dawką uderzeniową) 5–10 h (bez)	1,5–5,0	>6,0
Meksyletyna	7,1–11,3		0,5–2,0	>2,0
Prokainamid	2,4–3,6	15–25 h	4,0–8,0	>10
N-Acetyloprokainamid	5,5–6,2		10–20	>40
Propafenon	3,4–7,6 (prawidłowo) 9–25 (wolno metabolizujący)	4–5	<1,0	>4,8
Chinidyna	4,4–9,0	2 (doustnie)	2–5	>6,0

Donor Immunoassay). Jest także ostatnio dostępna udoskonalona metoda EMIT. HPLC służy jako metoda referencyjna. Wszystkie te metody mogą być stosowane do monitorowania chorych po przeszczepieniu nerki, szpiku kostnego, serca, płuc i wątroby. Wady niektórych metod, takie jak reaktywność krzyżowa (Abbott TD_x, CEDIA) lub ograniczony zakres liniowej zależności (EMIT), rekompensują zalety – duża precyzja (Abbott TD_x) i prosta do wykonania procedura analityczna (CEDIA). Należy podkreślić, że stężenia cyklosporyny u chorych po przeszczepieniu wątroby są większe niż po prze-

Tabela 11.5. Precyzja i specyficzność oznaczeń cyklosporyny w tym samym dniu, w pełnej krwi, różnymi metodami [29]

Metoda	Próbka krwi 1	Próbka krwi 2	Próbka krwi 3	Próbka krwi 4
AxSym				
Średnia [µg/l]	60,5	271,0	341,0	334,0
CV [%]	8,2	7,2	6,6	5,3
CEDIA				
Średnia [µg/l]	65,1	304,0	342,0	429,0
CV [%]	8,2	7,8	4,2	4,3
Emit				
Średnia [µg/l]	62,1	291,0	281,0	321,0
CV [%]	9,7	3,1	5,5	4,9
HPLC				
Średnia [µg/l]	63,1	296,0	293,5	286,0
CV [%]	6,2	6,4	4,2	6,8

Badano 4 rodzaje próbek pełnej krwi, do których dodawano określone stężenia cyklosporyny. Próbki 3 i 4 są takie same jak próbka 2, do których jednak dodawano dodatkowo metabolity cyklosporyny A: 1000 µg/l AM1 (próbka 3) lub 500 µg/l AM (próbka 4). Liczba oznaczeń dla każdej próbki krwi wynosiła 20.

szczepieniu innych narządów w wyniku oznaczenia metodami EMIT i FPIA niż metodą HPLC. Jeżeli stężenia progowe cyklosporyny są zaskakująco duże na skutek kumulacji metabolitów, to należy zastosować HPLC [35] (tab. 11.5).

Monitorowanie niektórych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz soli litu jest uzasadnione, m.in. dzięki wyznaczonym stężeniem terapeutycznym w surowicy lub w osoczu. Stosuje się metody immunologiczne (EMIT, FPIA), HPLC i GLC. Najlepszą metodą w tym przypadku jest HPLC. Sole litu oznacza się natomiast metodą emisyjnej fotometrii płomieniowej (FEP), spektroskopią absorpcji atomowej (AAS), za pomocą elektrody jonoselektywnej (ISE) i kolorymetrycznie [23] (tab. 11.6).

Nie dla wszystkich leków przeciwnowotworowych ustalona jest współzależność między stężeniem w surowicy krwi i(lub) elementach morfotycznych krwi a działaniem biologicznym. Do leków, które wykazują taką zależność, należą: 5-fluorouracyl, merkaptopuryna i metotreksat. Znacznie większa jest

Tabela 11.6. Dane analityczne odnoszące się do monitorowania leków przeciwdepresyjnych [23]

Lek	Precyzja (CV) [%]	Interferencje	Komentarz
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	±10	Metody immunologiczne (IA):	
		Alimenazyna, difenhydramina, doksepina, chlorpromazyna, klomipramina, cyklobenzopryna, perfenazyna, tiorydazyna	Zwyczajne interferencje towarzyszące IA
		Amitriptylina i nortriptylina	Metody Emit odpowiednio dla imipraminy i dezimipraminy
		Imipramina i dezimipramina	Metody Emit odpowiednio dla amitriptyliny i nortriptyliny
		HPLC:	
		Cyklobenzopryna	Interferencja z dezipraminą
		Metadon	Interferencja z nortriptyliną
		Metabolit metadonu	Interferencja z doksepiną
		Propoksyfen	Interferencja z amitriptyliną
Sole litu	±5	Elektroda jonoselektywna:	
		Karbamazepina, N-acetyloprokainamid, prokainamid	Dodatnie odchylenie w dużych stężeniach
		Chinidyna, prokainamid	Ujemne odchylenie
		Wapń	Dodatnie
		Surfaktant silikonowy jako aktywator krzepnięcia	Dodatnie
		Kolorymetria:	
		Chinidyna, prokainamid	Ujemne

grupa leków dla których istnieje zależność między stężeniem w surowicy a dawką niewywołującą jeszcze objawów toksycznych (epipodofilotoksyny, związki platyny, kamptotecyna, antracykliny i inne antymetabolity). Testy handlowe są dostępne tylko do oznaczeń metotreksatu. Natomiast pozostałe

Tabela 11.7. Precyzja i dokładność oznaczeń małych stężeń doksorubicyny i jej metabolitu – doksorubicynolu w osoczu krwi włośniczkowej dzieci (opuszka palca) metodą CE [17]

Analit	Stężenie dodane [μg/l]	Stężenie średnie oznaczone [μg/l]	Dokładność [%]	Precyzja [%]	n
W jednej partii krwi, w tym samym dniu					
Doksorubicyna	30	28,1	6,3	6,0	5
Doksorubicynol	30	28,1	6,3	9,7	5
Doksorubicyna	2	1,71	14,5	12,5	5
Doksorubicynol	2	1,70	15,0	19,1	5
W różnych partiach krwi, w różnych dniach					
Doksorubicyna	30	27,1	9,7	9,1	7
Doksorubicynol	30	30,8	2,7	6,2	7
Doksorubicyna	2	1,82	8,8	19,4	7
Doksorubicynol	2	2,18	9,0	16,3	7

Tabela 11.8. Dokładność, precyzja i odtwarzalność (reproducibility) oznaczeń 5-fluorouracylu we krwi metodą HPLC [40]

Matryca	Stężenie średnie fluorouracylu (n = 10) [μg/l]					
	w tym samym dniu*			w kolejnych dniach**		
	25 [μg/l]	500 [μg/l]	1500 [μg/l]	25 [μg/l]	500 [μg/l]	1500 [μg/l]
Erytrocyty	24,79 (7,67)***	493,33 (2,01)	1484,18 (1,12)	25,95 (7,74)	497,53 (1,77)	1481,96 (3,28)
Osocze	24,17 (7,47)	497,23 (1,02)	1487,13 (1,63)	25,01 (7,12)	493,91 (1,80)	1498,28 (2,29)
Pełna krew	25,81 (7,46)	473,82 (1,38)	1492,27 (3,74)	27,33 (7,87)	488,84 (4,38)	1527,50 (5,93)

* 10 kolejnych oznaczeń w danym dniu przy zastosowaniu tej samej krzywej wzorcowej.
** 10 oznaczeń tego samego roztworu w 10 kolejnych dniach.
*** Wartości w nawiasach stanowią współczynnik zmienności (CV) [%].

Tabela 11.9. Charakterystyka chorych leczonych 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) i stężenia nukleotydów 6-tioguaninowych (6-TGN) w erytrocytach [5, 6]

Choroba	Dawka		Stężenie 6-TGN pmol/8 · 10^8 erytrocytów		Poszczególne przypadki	
	AZA [mg/24 h]	6-MP [mg/m² na 24 h]	Zakres	Mediana	Stężenie 6-TGN pmol/8 · 10^8 erytrocytów	Liczba krwinek białych WBC · 10^9/l
Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek	25–100	–	0–297 (n = 10)	108	297 (114)*	3,5
					0	5,2
Przeszczep nerki	25–100	–	<60–298 (n = 21)	122	–	
	25–50	–	129–623 (n = 6)**	363	623	2,7
					447	2,4
Ostra białaczka limfoblastyczna	–	50	<60–886 (n = 42)	144	618	1,8
					833	1,6
					886	2,0
					85***	4,6
					<60****	4,7

* Stężenie 6-TGN po zmniejszeniu dawki do 25 mg z powodu tendencji do leukopenii.
** AZA łącznie z allopurinolem.
*** Nawrót choroby.
**** Nawrót choroby i śmierć dziecka.

Tabela 11.10. Niektóre dane dotyczące TDM wybranych leków przeciwbólowych [41]

Analgetyk	Matryca	$t_{0,5}$ [h]	Mocz [%]	Stężenia terapeutyczne [mg/l]
Salicylan Kwas acetylosalicylowy	Surowica, osocze (heparyna lub EDTA), mocz, ślina, płyn stawowy	3–20 (~ dawka) (kinetyka wysycalna) 10–30 min, kwas acetylosalicylowy	5 Salicylan	20–100 (analgetyczne, przeciwgorączkowe) 100–250 (przeciwzapalne)
Diflunisal	Surowica lub osocze	5–12	<10	50–200
Paracetamol	Surowica/osocze (EDTA), mocz, CSF	1–3 3,2	<5	10–20 >osocze
(S)-(+)-Ibuprofen (eutomer) (R)-(−)-Ibuprofen (distomer)	Surowica, osocze, mocz	1–3	<10	15–30
(S)-(+)-Naproksen (eutomer)	Surowica, osocze, mocz	9–22	10	50–100
(+/−)-Tramadol (+/−)-M1-tramadol, metabolit (Mono-O-demetylotramadol)	Surowica, osocze, mocz	6,3 7,4	30 >60	NE, 300 μg/l, $C_{maks.}$ dla dawki 100 mg NE, 55 μg/l, $C_{maks.}$ dla dawki 100 mg

NE – nie ustalone.

Tabela 11.11. Monitorowanie stężeń primidonu w osoczu krwi i ślinie chorych na padaczkę [24]

Wiek	Rodzaj śliny	Stężenie w osoczu [mg/l]		Stężenie w ślinie [mg/l]	Ślina/surowica (całkowite)	Współczynnik korelacji r	Metoda
		całkowite	wolne				
Brak danych	Stymulowana	4,8–17,7	3,0–11,3	2,6–12,4	0,75 ± 0,24	0,71	GLC
Brak danych	Niestymulowana	6,4–15,0	Brak danych	Brak danych	0,85 ± 0,02	0,87	EIA
Dorośli	Niestymulowana	4,0–27,0	Brak danych	5,0–21,0	0,97 ± 0,05	0,77	GLC
Dzieci	Niestymulowana	1,5–18,0	Brak danych	1,7–20,0	1,15	0,92	EIA
Dzieci	Stymulowana	1,5–18,0	Brak danych	1,0–15,0	0,70	0,91	EIA
Dzieci	Stymulowana	2,5–25,0	Brak danych	2,5–30,0	1,04 ± 0,24	0,94	GLC
Dorośli, dzieci	Stymulowana	0,88–14,2	Brak danych	1,1–14,9	0,95	0,87	GLC
Brak danych	Brak danych	1,6–14,1	4,5–11,4	1,5–15,7	1,03	0,97	EMIT

EIA – enzyme immunoassay; EMIT – enzyme multiplied immunoassay technique; FPIA – fluorescence polarisation immunoassay; GLC – gas-liquid chromatography.

leki przeciwnowotworowe należy oznaczać metodami HPLC lub GLC [37–40] (tab. 11.7–11.9).

W ostatnich 30 latach wzrosło zainteresowanie śliną jako matrycą biologiczną przydatną do monitorowania leków. Szczególnie ma ona zastosowanie w monitorowaniu leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenytoina, prymidon, etosuksimid), ponieważ istnieje ścisła zależność między ich stężeniem w ślinie i we krwi, a ponadto oznaczenia w ślinie dotyczą stężeń wolnych leków, które lepiej korelują z ich działaniem leczniczym niż ich stężenia całkowite, a także są wskazane u dzieci jako nieinwazyjna metoda pobierania materiału biologicznego. Ślina jest także wykorzystywana do wykrywania leków nadużywanych, substancji dopingujących i narkotyków. Analiza smółki i(lub) włosów noworodków pozwala wykryć ich ekspozycję w czasie ciąży na kokainę, morfinę lub kannabinoidy (marihuana) [24, 41] (tab. 11.10 i 11.11).

Podsumowując należy stwierdzić, że monitorowanie leków ma trwałe miejsce w praktyce klinicznej. W stosunku do niektórych leków nie można prowadzić standardowej farmakoterapii bez rutynowego oznaczania ich stężenia we wskazanym materiale biologicznym.

PIŚMIENNICTWO

1. *Bielawski S.*: Modele farmakokinetyczne. Wydawnictwa Komunikacji i Łączności, Warszawa 1989. – 2. *Bressole F., Bromet-Petit M., Audran M.*: Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods. Applications to pharmacokinetics. J. Chromatogr. B, 1996, 686, 3–10. – 3. *Chrzanowska M., Dzieciuchowicz K.*: Pharmacokinetics of 6-mercaptopurine and 6-thiouric acid elimination in urine of children suffering from leukemia. Chem. Anal., 1992, 37, 615–623. – 4. *Chrzanowska M., Krzymański M., Podlipniak A.*: Oznaczanie metabolitów azatiopryny w moczu chorych na kłębuszkowe zapalenie nerek. Probl. Ter. Monit., 1995, 6, 26–32. – 5. *Chrzanowska M., Krzymański M.*: Determination of 6-thioguanine and 6-methylmercaptopurine metabolites in renal transplantation recipients and patients with glomerulonephritis treated with azathioprine. Ther. Drug Monit., 1999, 21, 231–237. – 6. *Chrzanowska M.* i wsp.: Metabolites of mercaptopurine in red blood cells: a relationship between 6-thioguanine and 6-methylmercaptopurine metabolite concentrations in children with lymphoblastic leukemia. Eur. J. Pharm. Sci., 1999, 8, 329–334. – 7. *Curry S.H.*: Manual of laboratory pharmacokinetics. J. Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Torronto, Singapore 1983. – 8. *Danek A.*: Elementy farmakokinetyki klinicznej. W: Zarys farmacji klinicznej (L. Krówczyński, A. Danek, red.), PZWL, Warszawa 1988, 144–173, 603. – 9. *Danek A.*: Farmakokinetyczne metody badania leków. Wyd. Akcyd., Warszawa 1979. – 10. *Gibaldi M., Perrier D.*: Pharmacokinetics. Marcel Dekker, New York, Bazylea 1982.

11. *Główka F. K., Hermann T. W., Zabel M.*: Bioavailability of gliclazide from some formulation tablets. Int. J. Pharm., 1998, 172, 71–77. – 12. *Główka F. K., Hermann T. W.*: Rapid high performance liquid chromatography methodology with solid phase extraction for the determination of piroxicam in serum. Chem. Anal., 1999, 44, 49–54. – 13. ibid., RP-HPLC procedure for determination of hydrocortisone in serum for use in pharmacokinetics. 373–380. – 14. *Główka F. K*: Stereoselective pharmacokinetics of indobufen from tablets and intramuscular injections in man. Chirality, 2000, 12, 38–42. – 15. Handbook of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Correlation (Derendorfer H., Hochhaus G., red.), CRC Press, Boca Raton, Florida 1995. – 16. *Heinzel G., Wołoszczak R., Thomann P.*: TopFit 2.0. Pharmacokinetic and pharmacodyna-

mic data analysis system for the PC. Gustav Fischer, Stuttgart, Jena, New York 1993. – 17. *Hempel G.* i wsp.: Therapeutic drug monitoring of doxorubicin in paediatric oncology using capillary electrophoresis. Electrophoresis, 1998, 19, 2939–2943. – 18. *Hermann T.* i wsp.: Pharmacokinetics of elimination of 6-mercaptopurine in the urine of children with acute lymphoblastic leukemia. Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1985, 37, 209–216. – 19. *Hermann T. W., Główka F. K, Garrett E. R.*: Bioavailability of racemic ibuprofen and its lysinate from suppositories in rabbits. J. Pharm. Sci., 1993, 82, 1102–1111. – 20. *Kataoka Y., Makin K., Oishi R.*: Capillary electrophoresis for therapeutic drug monitoring of antiepileptics. Electrophoresis, 1998, 19, 2856–2860.

21. *Korean G.*: Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. Clin. Chem., 1997, 43, 222–227. – 22. *Kuemmerle H. P., Spitzy K. H., Garrett E. R.*: Farmakologia kliniczna i farmakoterapia. PZWL, Warszawa 1979. – 23. *Lindner M. W., Keck P. E.*: Standards of laboratory practice: antidepressant drug monitoring. Clin. Chem., 1998, 44, 1073–1084. – 24. *Liu H., Delgado M. R.*: Therapeutic drug concentration monitoring using saliva. Focus on anticonvulsants. Clin. Pharmacokinet., 1999, 36, 453–470. – 25. *Notari R. E.*: Wstęp do biofarmacji i farmakokinetyki. PZWL, Warszawa 1978. – 26. *Riggs D. S.*: The mathematical approach to physiological problems. The M.I.T. Press, Cambridge, Massachusetts, London 1963. – 27. *Ritschel W. A., Kearns G. L.*: Handbook of basic pharmacokinetics. American Pharmaceutical Association, Washington D.C. 1999. – 28. *Rowland M., Tozer T. N.*: Clinical Pharmacokinetics: concepts and applications. Lea & Febiger, Philadelphia, London 1989. – 29. *Schütz E.* i wsp.: Cyclosporin whole blood immunoassays (AxSYM, CEDIA, and Emit): a critical overwiew of performance characteristics and comparison with HPLC. Clin. Chem., 1998, 44, 2158–2164. – 30. *Shah V. P.* i wsp.: Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. J. Pharm. Sci., 1992, 81, 309–312.

31. *Skibińska Ł., Radwańska U., Michalewska D., Boruczkowski D.*: Monitoring of methotrexate given in continuous i.v. infusion to pediatric cancer patients. W: Recent developments in therapeutic drug monitoring and clinical toxicology (I. Sunshine, red.). Marcel Dekker, New York 1992, 251–256. – 32. *Skibińska Ł.*: Farmakokinetyka eliminacji metotreksatu z moczem u chorych na nowotwory złośliwe. Pol. Tyg. Lek., 1992, 47, 545–548. – 33. *Svensson C. K., Woodruff M. N., Lalka D.*: Influence of protein binding and use of unbound (free) drug concentrations. W: Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. (W. E. Evans, J. J. Schentag, W. J. Jusko, red.). Applied Therapeutics Inc., Spokane WA, 1987, 187–219. – 34. *Szymura-Oleksiak J.*: Elementy farmakokinetyki. W: Farmacja fizyczna (T. W. Hermann, red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999, 489–525. – 35. *Szymura-Oleksiak J.*: Farmakokinetyka kliniczna. W: Farmakologia kliniczna (A. Chodera, Z. S. Herman, red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997, 22–74. – 36. *Szymura-Oleksiak J.*: Fizjologiczne podstawy farmakokinetyki. Farm. Pol., 1989, 45, 217–224. – 37. *Szymura-Oleksiak J.*: Podstawy farmakokinetyki. W: Terapia monitorowana. (H. Adamska-Dyniewska, red.). Wydawnictwo TTM, Łódź 1994, 10–38. – 38. *Valdes R., Jortani S.A., Gheorghiade M.*: Clin. Chem., 1998, 44, 1096–1109. – 39. *Wagner J. G.*: Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois 1971. – 40. *Wattanatron W.* i wsp.: High performance liquid chromatography assay of 5-fluorouracil in human erythrocytes, plasma and whole blood. J. Chromatogr. B, 1997, 692, 233–237.

41. *White S., Wong S. H. Y.*: Standards of laboratory practice: analgesic drug monitoring. Clin. Chem. 1998, 44, 1110–1123. – 42. Zarys biofarmacji (praca zbior.), PZWL, Warszawa 1984.

SKOROWIDZ

Absorpcja 9
Acebutolol 16
N-Acetyloprokainamid 16, 150, 151
Adsorpcja Langmuira 136
Albumina 139
Albuterol 16
Allopurinol 44
Amfetamina 16, 19
Amikacyna 149
Amiodaron 17, 151
Amlodipina 17
Ampicylina 16
Atenolol 16
Azatiopryna 44

Batemana, równanie 100
– wzór 37
Benzylopenicylina 16
Betametazon 16
Biodostępność 82
Biologiczny okres półtrwania 9, 15
Błękit Evansa 18

Cefaleksyna 16
Cefradyna 16
Chinidyna 16, 141, 150, 151
Chloramfenikol 16, 149
Chlordiazepoksyd 16
Chlorotiazyd 16
Chlortalidon 16
Cyklosporyna, oznaczanie 151
Czas przebywania leku w organizmie 9
– wchłaniania 9

Dawka(i) dożylna jednorazowa 13, 76
– dożylne wielokrotne 60
– pozanaczyniowa jednorazowa 83
Deformacja 9
Dezintegracja 9
Dezipramina 66
Difenhydramina 16
Difenylohydantoina 17
Diflunisal 16, 155
Digitoksyna 150, 151
Digoksyna 16, 141, 149, 150, 151
Dikloksacylina 16
Dikumarol 17, 19
Dizopyramid 16, 141, 150, 151
Doksorubicyna 154
Doksycyklina 16
Dostępność biologiczna leków 92
– – relatywna 94
– względna 94
Dyspozycja 9
Dystrybucja 9

Efedryna 16
Efekt pierwszego przejścia 23
Efektywność wewnętrzna 143
Eliminacja 9
Etosuksimid 16

Farmakokinetyka fizjologiczna 123
– jako dyscyplina wiedzy 9
– nieliniowa 111
– niezależna od modelu 126
– parametry 9, 15
– podania wielokrotnego leku 60
– procesy liniowe 9

Farmakokinetyka, procesy nieliniowe 9
– wlewu dożylnego 47
Fenazon 19, 23
Fenobarbital 16, 149
Fenoterol 16
Fenylbutazon 17
Fenytoina 118, 141
Filtracja kłębuszkowa 24
Flekainid 150, 151
Furosemid 16

Gentamicyna 16, 149
Gliklazyd 17
a_1-Glikoproteina 139
Guldberga-Waagego prawo działania mas 134

Hilla współczynnik 143
Hydrochlorotiazyd 16
Hydrokortyzon 16
– bursztynian sodowy 17
Hydroksyzyna 16

Ibuprofen 16, 26, 155
Indapamid 17
Indobufen 17, 84
Izoniazyd 16, 17

Karbamazepina 16, 141
Klindamycyna 16
Klirens 9
– narządowy 20
– nerkowy 24
– ogólnoustrojowy 20, 22
– pozanerkowy 23
– wątrobowy 23
Kloksacylina 16
Klonazepam 16
Klotza równanie 135
Kofeina 149
Kompartment 11
– peryferyjny 75
– tkankowy 75
Kwas acetylosalicylowy 16, 141, 155
Kwas walproinowy 16, 141

Langmuira adsorpcja 136
Laplace transformacja (przekształcenie) 47
Lek(i) β-adrenolityczne 23
– dawka jednorazowa pozanaczyniowa 33
– dawki doustne wielokrotne 67
– dostępność biologiczna 92
– kardiologiczne wymagające monitorowania 151
– masa w moczu jako funkcja czasu 28, 42
– – we krwi jako funkcja czasu 13, 33
– monitorowanie terapeutyczne 10, 146
– o kontrolowanym uwalnianiu 73
– – przedłużonym uwalnianiu 95
– podanie wielokrotne, farmakokinetyka 60
– przeciwbólowe 23
– przeciwdepresyjne trójpierścieniowe 23, 153
– średni czas absorpcji 129
– – – przebywania w organizmie 127
– wiązanie z białkami 134
– wymagające monitorowania u noworodków 149
Lidokaina 16, 23, 141, 150
Lineweavera-Burka równanie 115
– wykres 136
Linkomycyna 16
Lipoproteiny 140
Lit sole 153
Loratadyna 17
Losartan 17

Meksyletyna 16, 151
6-Merkaptopuryna 17
Metotreksat 17, 30
Michaelisa stała 111
Michaelisa-Menten równanie 111
Model(e) dwukompartmentowy 11
– – otwarty w stacjonarnych procesach liniowych 75
Model(e) farmakokinetyczne fizjologiczne 123
– farmakokinetyczno-farmakodynamiczne 142
– fizjologiczne przepływowe 123
– jednokompartmentowy otwarty w stacjonarnych procesach liniowych 12
Moklobemid 17
Moment statystyczny 126
– zerowy 126

Naproksen 16, 155
Nimesulid 38
Nitrazepam 17
Nitrogliceryna 16

Objętość dystrybucji 9, 14, **18**
– – pozorna 18
– – rzeczywista 18
– – względna 18
Okno terapeutyczne 72
Oksytetracyklina 16

Paracetamol 16, 155
Piroksykam 17
Pole pod krzywą 9, 20
– – – metody obliczania 98
Prawo działania mas Guldberga-Waagego 134
Prednizolon 16
Primidon 156
Procesy biologiczne pierwotne 144
– pierwszego rzędu 9
Program komputerowy Excel 46
– – TopFit 2. 0 27
Prokainamid 16, 54, 95, 150, 151
Prometazyna 16
Propafenon 151
Propranolol 16, 23
Propylotiouracyl 17, 103
Prymidon 16
Przesączanie kłębuszkowe 24

Resorpcja zwrotna 24
Rosenthala równanie 135
– wykres 138
Równanie Batemana 100
– Klotza 135
– Lineweavera-Burka 115
– Michaelisa-Menten 111
– Rosenthala 135
– Scatcharda 135
– Woolfa-Augustinssona 115

Salicylan 155
Scatcharda równanie 135
– wykres 137
Sekrecja kanalikowa 24
Stała Michaelisa 111
– szybkości eliminacji 13, **15**, 25
– – wchłaniania obliczanie metodą Wagnera-Nelsona 101
Stopień dostępności biologicznej 94
Sulfadymidyna 16
Sulfamerazyna 17

Teofilina 95, 149
Terbutalina 16
Tobramycyna 149
Tolbutamid 16
Tramadol 16, 155
Transformacja Laplace'a 47
Trimetoprim 16

Wankomycyna 149
Warfaryna 17
Wchłanianie 9
Wlew dożylny, farmakokinetyka 47
Woolfa-Augustinssona równanie 115
Wskaźnik skuteczności oczyszczania krwi 21
Współczynnik ekstrakcji 21
– farmakokinetyczny 65
– Hilla 143
– terapeutyczny 95
Wydzielanie kanalikowe 24
Wykładnik ekstrakcji 21
Wykres Lineweavera-Burka 136
– Rosenthala 138
– Scatcharda 137
Wzór Batemana 37

Zieleń indocyjaninowa 18
Zmienna losowa 126