

ĆWICZENIE 4. Wyznaczanie stałej szybkości eliminacji i biologicznego okresu półtrwania salicylanów wydanych z moczem po podaniu *per os* kwasu acetylosalicylowego

Cel ćwiczenia

Obliczenie stałej szybkości eliminacji i biologicznego okresu półtrwania salicylanów na podstawie zmian ilości wyeliminowanych z moczem po doustnym podaniu kwasu acetylosalicylowego w tabletkach.

Wymagane zagadnienia

Pojęcie kompartmentu, procesy kinetyki pierwszego rzędu w modelu jednokompartamentowym, kinetyka zmian ilości leku wydalonego z moczem, pole powierzchni pod krzywą (*AUC*), klirens, stała szybkości eliminacji, biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$).

WPROWADZENIE

Farmakokinetyka pokazuje relację pomiędzy podaniem leku, które obejmuje takie możliwe do modyfikacji parametry jak dawka, sposób dawkowania, częstość i droga podania, a stężeniem osiąganym w czasie. Farmakodynamika obejmuje zależność między stężeniem oraz pożądanymi i niepożądanymi efektami występującymi w czasie. Ujmując skrótowo, farmakokinetyka może być postrzegana jako to, jak organizm wpływa na lek, a farmakodynamika – jako to, jak lek oddziałuje na organizm.

Eliminacja leku z moczem

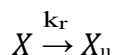
Leki są podawane różnymi drogami, głównie dożylnie, doustnie, domięśniowo, podskórną, do-odbytniczo, i ostatecznie są usuwane z organizmu. Leki mogą być eliminowane po ich chemicznej przemianie w metabolity z udziałem enzymów cytochromu P450 lub jako transformery na drodze nieenzymatycznej transformacji leku, np. zależnej od pH krwi przemianie treosulfanu do epoksydów. Leki dobrze rozpuszczalne w wodzie, lecz słabo metabolizowane, należące do trzeciej klasy systemu BDDCS – *The Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System* (Pharm Res. 2021) – są wydalone głównie przez nerki z moczem w niezmienionej postaci. Do tej grupy należą antybiotyki aminoglikozydowe: gentamycyna, kanamycyna, tobramycyna, antybiotyki β -laktamowe: ampicylina, amoksycylina, cefalosporyny, a także leki z innych grup leczniczych, np. flukonazol, chlorotiazyd czy metformina. Eliminacja niektórych leków zachodzi na drodze ich wydzielania do żółci, wówczas może dochodzić do krążenia jelitowo-wątrobowego, które prowadzi do powtórnego zwiększenia stężenia leku w osoczu (piroksydam, ezetymib, kwas mykofenolowy).

Głównymi czynnikami wpływającymi na eliminację leku z moczem są: rozpuszczalność – lek lub jego metabolit(y) muszą być dobrze rozpuszczalne w wodzie – wiązanie z białkami krwi, gdyż wyłącznie lek wolny wydany jest z moczem, oraz pH moczu uzależnione od diety i stanu chorobowego.

Wszystkie parametry farmakokinetyczne, z wyjątkiem objętości dystrybucji i klirensu, można obliczyć z pomiarów ilości leku wydalonego z moczem w postaci niezmienionej X_u . Do obliczeń wykorzystujemy ilość leku, a nie jego stężenie w moczu. Wynika to z faktu, że objętość tworzącego się moczu zmienia się w czasie, podczas gdy objętość krwi jest względnie stała.

Jednorazowe podanie dożylnie

Zmiany ilości leku eliminowanego do moczu ze stałą szybkości k można przedstawić schematem:



gdzie: X – ilość leku w organizmie,
 X_u – skumulowana ilość leku wydalona z moczem,
 k_r – stała szybkości eliminacji leku drogą nerkową.

Ograniczając rozważania do sytuacji, w której lek eliminowany jest wyłącznie w formie niezmienionej przez nerki wg zasad farmakokinetyki pierwszego rzędu, szybkość zaniku leku z ustroju równa się szybkości gromadzenia tego leku w moczach:

$$-\frac{dX}{dt} = \frac{dX_u}{dt} = k_r X \quad (4.1)$$

Zamiast X można wstawić równanie monowykładnicze:

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

gdzie X_0 to początkowa ilość leku w organizmie,

i otrzymujemy:

$$-\frac{dX}{dt} = \frac{dX_u}{dt} = k_r X_0 \cdot e^{-k_e t} \quad (4.2)$$

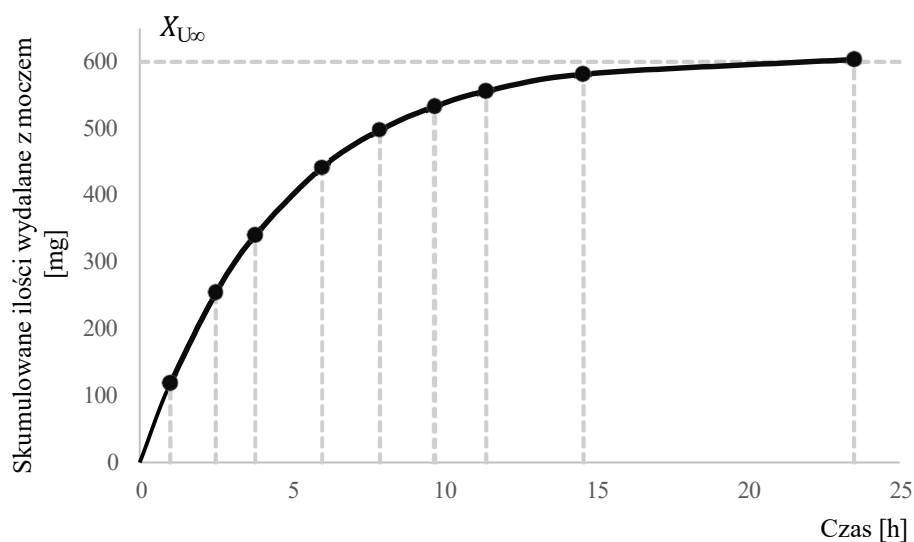
Ponieważ w tym przypadku niezmieniony lek jest wydalany wyłącznie przez nerki, można przyjąć, że $X_0 = X_{u_\infty}$ oraz $k_r = k_e$, tzn. stała szybkości eliminacji k_e jest równa stałej szybkości eliminacji drogą nerkową. Otrzymujemy wówczas równanie:

$$\frac{dX_u}{dt} = k_e X_{u_\infty} \cdot e^{-k_e t} \quad (4.3)$$

Po scałkowaniu przez podstawienie (Farmacja fizyczna. Ćwiczenia laboratoryjne dla studentów farmacji i analityki medycznej, 2016) otrzymujemy równanie 4.4, które jest rosnącą funkcją czasu:

$$X_{u_t} = X_{u_\infty} (1 - e^{-k_e t}) \quad (4.4)$$

Równanie wyraża skumulowaną ilość leku X_{u_t} wyeliminowaną w określonym czasie t , a X_{u_∞} to ilość leku wyeliminowana z moczem po nieskończone długim czasie. W praktyce czas ten jest ograniczony pobraniem ostatniej próbki moczu. Z równania tego wynika, że skumulowana ilość leku w moczach rośnie wykładniczo wraz z czasem, aż do osiągnięcia wartości granicznej X_{u_∞} . Przebieg zmian skumulowanych ilości leku w moczach po iniekcji dożylniej pokazano na rycinie 4.1.

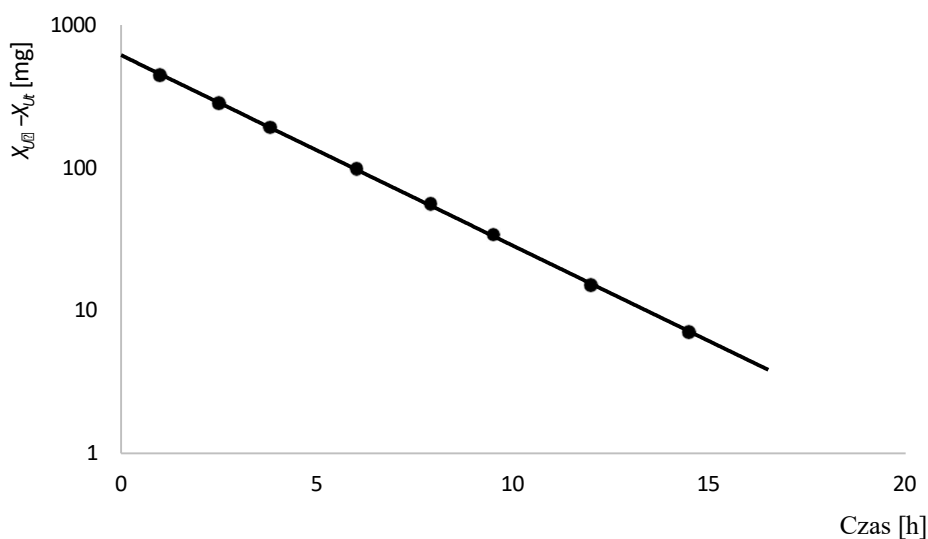


Rycina 4.1. Ilość leku eliminowanego z moczem po iniekcji dożylniej w modelu jednokompartamentowym jako funkcja czasu
(Źródło: opracowanie własne)

Po przekształceniu równania 4.4 uzyskuje się równanie liniowe służące do wyznaczenia stałej szybkości eliminacji k_e z nachylenia prostej:

$$\ln(X_{u\infty} - X_{u_t}) = \ln X_{u\infty} - k_e t \quad (4.5)$$

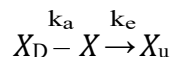
Równanie to dowodzi, że istnieje półlogarymiczna liniowa zależność różnicy całkowitej ilości leku wydalonej z moczem w czasie t_∞ i ilości wydalonej w czasie t , a nie różnicy stężeń, od czasu. Graficzną postać równania przedstawiono na rycinie 4.2.



Rycina 4.2. Wykres w skali półlogarymicznej przedstawiający ilość leku, która pozostała do wydalenia jako funkcja czasu. Nachylenie (a) wykresu w skali półlogarymicznej wyraża stałą szybkości eliminacji, k_e
(Źródło: opracowanie własne)

Jednorazowe podanie pozanaczyniowe

Po podaniu pozanaczyniowym leku, np. podaniu doustnym, można przyjąć następujący otwarty model jednokompartментowy:



gdzie: X_D – ilość leku w miejscu podania, np. żołądku, mięśniach itp.,

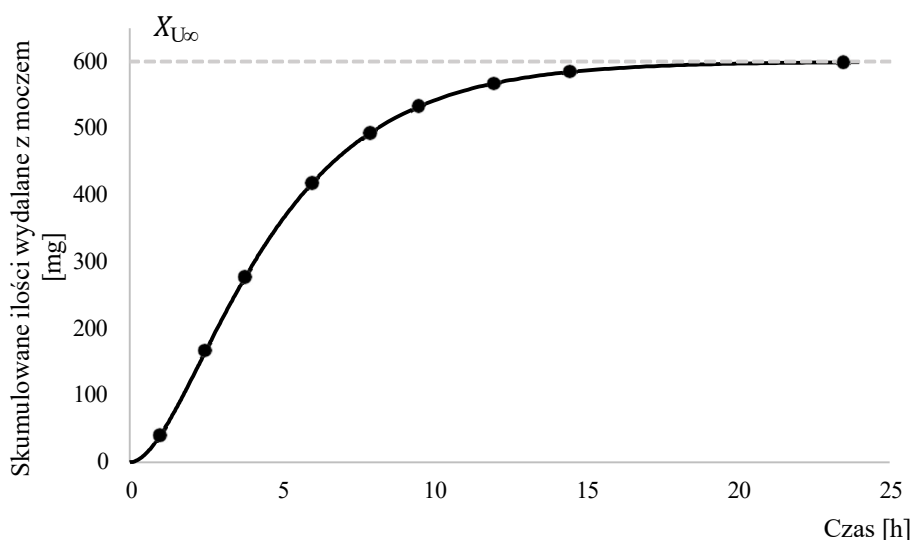
X – ilość leku w ustroju,

X_u – ilość leku wydalonego z moczem,

k_a – stała szybkości absorpcji pierwszego rzędu,

k_e – stała szybkości eliminacji pierwszego rzędu.

Graficzny obraz zmian skumulowanej ilości leku wydalonego z moczem po podaniu pozanaczyniowym przedstawiono na **rycinie 4.3**. W porównaniu z podaniem jednorazowej iniekcji dożylniej (bolus) (**rycina 4.1**) ilość leku w moczu narasta stosunkowo wolno w początkowym czasie, co wynika z trwającego jeszcze wchłaniania leku do krwi z miejsca podania. Ponadto po podaniu pozanaczyniowym biodostępność leku może być mniejsza niż 100%. Wówczas ilość leku wydalonego z moczem $X_{u\infty}$ będzie mniejsza niż podana dawka.



Rycina 4.3. Skumulowana ilość leku wydalonego z moczem jako funkcja czasu po podaniu pozanaczyniowym w modelu jednokompartментowym, opisana równaniem 4.6
(Źródło: opracowanie własne)

Skumulowaną ilość leku wydalonego z moczem po podaniu pozanaczyniowym można obliczyć z równania 4.6:

$$X_{u_t} = X_{D_0} \left[1 + \frac{1}{k_a - k_e} (k_e \cdot e^{-k_a t} - k_a \cdot e^{-k_e t}) \right] \quad (4.6)$$

Po zlogarytmowaniu równania 4.6, zakładając szybkie wchłanianie leku ($k_a/k_e \gg 10$), można otrzymać równanie linii prostej 4.7, służące do wyznaczenia stałej szybkości eliminacji k_e w modelu jednokompartментowym:

$$\ln(X_{u\infty} - X_{u_t}) = \ln \frac{X_{u\infty} \cdot k_a}{k_a - k_e} - k_e t \quad (4.7)$$

Stała szybkości obliczana jest z nachylenia prostej ($-a = k_e$). Biologiczny okres półtrwania dla eliminacji zachodzącej wg zasad farmakokinetyki pierwszego rzędu obliczany jest ze wzoru:

$$t_{0,5} = \frac{0,693}{k_e}$$

Biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$) leku jest to czas (w godzinach, dniach) wymagany do zmniejszenia stężenia leku we krwi, w osoczu lub surowicy krwi o połowę, po osiągnięciu równowagi, w końcowej fazie eliminacji leku. Czynniki wpływające na $t_{0,5}$ to: schorzenia, szczególnie nerek, wątroby, układu krążenia, czynniki genetyczne, wiek, płeć, rasa, a nawet pozycja człowieka (stojąca, siedząca), specyficzne cechy leku, farmakokinetyka – liniowa czy nieliniowa – jaką reprezentuje dany lek. W przypadku farmakokinetyki nieliniowej $t_{0,5}$ zależy od dawki leku.

Kwas acetylosalicylowy, farmakokinetyka z elementami terapii monitorowanej

Kwas acetylosalicylowy (ASA) charakteryzuje się stosunkowo dużą rozpuszczalnością w wodzie (4,6 mg/ml w 25°C) i intensywnym metabolizmem, głównie do kwasu salicylowego, stąd zaliczany jest do pierwszej klasy systemu BDDCS, do którego zaliczane są leki o dużej rozpuszczalności w środowisku wodnym i wysokiej przenikalności przez błony biologiczne żywego organizmu.

Wchłanianie

ASA stosunkowo szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, częściowo już w żołądku, głównie zaś w górnym odcinku jelita cienkiego. Biodostępność ASA po podaniu *per os* wynosi 40–70%. Lek jest hydrolizowany w czasie absorpcji do kwasu salicylowego i ulega efektowi pierwszego przejścia, stąd obserwuje się dużą zmienność parametrów C_{max} i t_{max} (średnio 20 min). Farmakokinetyka powstałego kwasu salicylowego jest bardziej przewidywalna niż ASA, a jego t_{max} wynosi ok. 2 h. Wchłanianie z czopków jest wolniejsze niż po podaniu doustnych postaci. Stopień wchłaniania salicylanów zależy od wartości pH w danym odcinku przewodu pokarmowego, jak również od rozdrobnienia preparatu i jego rozpuszczalności w wodzie.

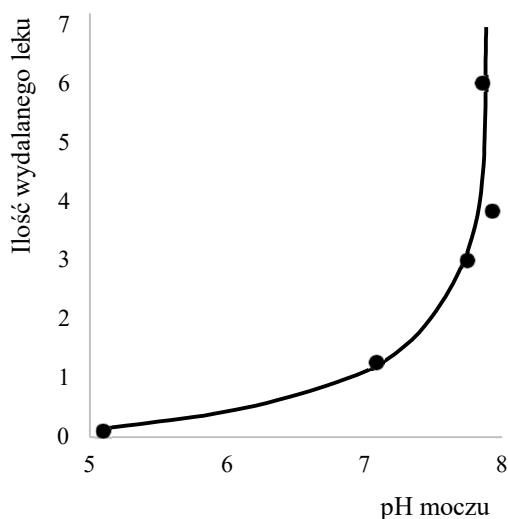
Dystrybucja

ASA wiąże się z białkami osocza dość słabo (60%), natomiast salicylany w znacznie większym stopniu (70–90%). Jednak przy wysokim stężeniu 120 mg/l salicylany wiążą się tylko w 33%. Salicylany powstałe z ASA ulegają szybkiej dystrybucji w organizmie człowieka. Przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego, płynu stawowego i do mleka matki. W płynie stawowym chorych osiągają poziomy mniejsze o 50% i z dłuższym t_{max} w porównaniu z profilem zmian ich stężenia w osoczu. Objętość dystrybucji ASA wnosi 10–20 l i jest podobna do objętości dystrybucji kwasu salicylowego.

Metabolizm i eliminacja

ASA ulega szybkiej przemianie do kwasu salicylowego w wyniku hydrolizy, w tym hydrolizy enzymatycznej przy udziale esteraz znajdujących się w ścianie jelita, w wątrobie, krwinkach czerwonych i surowicy. Biologiczny okres półtrwania ASA wynosi 15–20 min, stąd po dawce 650 mg osocze jest oczyszczone z leku w ciągu 2 h. Zasadniczo ASA nie jest wydalany w niezmienionej postaci. Główny metabolit, kwas salicylowy, jest eliminowany w złożony sposób, wg zasad farmakokinetyki zarówno liniowej, jak i nieliniowej (model Michaelisa-Menten) przy wyższych stężeniach. Zasadniczą drogą eliminacji kwasu salicylowego jest sprzęganie z glicyną i wydalenie jako kwas salicylurowy oraz w postaci glukuronianów. Po podaniu ASA w dawkach 300–650 mg $t_{0,5}$ salicylanów wynosi ok. 3 h, a wraz ze zwiększeniem dawki $t_{0,5}$ wydłuża się nawet do 30 h, wskazując na nieliniową eliminację salicylanów.

Eliminacja kwasu salicylowego następuje przy udziale mechanizmów filtracji kłębuszkowej, aktywnej sekrecji kanalikowej w odcinku proksymalnym i biernej sekrecji kanalikowej. Jego klirens, podobnie jak klirens innych leków o charakterze kwasowym, jest w dużym stopniu zależny od pH moczu (**rycina 4.4**).



Rycina 4.4. Wpływ pH na ilość wydalonego leku o charakterze kwasowym
(Źródło: Hermann TW)

Przy zmianie pH moczu z 5 do 8 ilość zjonizowanego kwasu salicylowego (pK_a 3,0) zwiększa się z 2–3% dawki do 80%. Z kolei w przypadku leków o charakterze zasadowym alkalizacja moczu wywołuje cofnięcie dysocjacji i pojawienie się zwiększonej liczby cząsteczek niezdysocjowanych, co z kolei sprzyja wchłanianiu zwrotnemu. Przedstawione mechanizmy odgrywają istotną rolę zarówno w zapobieganiu zatruciom lekami, jak i w leczeniu tych zatruc. Alkalizacja moczu po podaniu wodorowęglanu sodu może być zatem stosowana w przypadku zatrucia salicylanami. Z kolei przerwanie terapii z użyciem środków zobojętniających z grupy *antacida* może spowodować zwiększenie stężenia salicylanów w osoczu do toksycznego poziomu.

Piśmiennictwo

1. Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE (eds). Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics. Principles of therapeutic drug monitoring. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia – Baltimore – New York 2006.
2. Dressman JB, Nair A, Abrahamsson B, Barends DM, Groot DW, Kopp S, Langguth P, Polli JE, Shah VP, Zimmer M. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: Acetylsalicylic acid. J Pharm Sci. 2012; 101: 2653–2667.
3. Hermann TW. Farmakokinetika. Teoria i praktyka. PZWL, Warszawa 2002.
4. Ritschel WA, Kearns GL. Handbook of basic pharmacokinetics... including clinical applications. American Pharmacists Association, Washington 2004.
5. Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics. McGraw Hill 2005.
6. Tozer TN, Rowland M. Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics. The quantitative basis of drug therapy. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia – Baltimore – New York 2006.