

## ĆWICZENIE 2.

### Farmakokinetyka wlewu dożylnego morfiny z uwzględnieniem modelu 2-kompartmentowego

#### Cel ćwiczenia

Wyznaczenie i ocena podstawowych parametrów farmakokinetycznych morfiny w modelu jedno- i dwukompartmentowym na podstawie zmian jej stężenia w osoczu pacjenta po podaniu we wlewie dożylnym.

#### Wymagane zagadnienia

Farmakokinetyka leku po podaniu we wlewie dożylnym w modelu jedno- i dwukompartmentowym

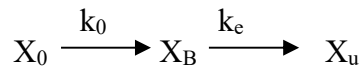
**Opracowanie:** dr hab. Marta Karaźniewicz-Łada, prof. UMP

#### Wprowadzenie

##### 2.1. Farmakokinetyka wlewu dożylnego

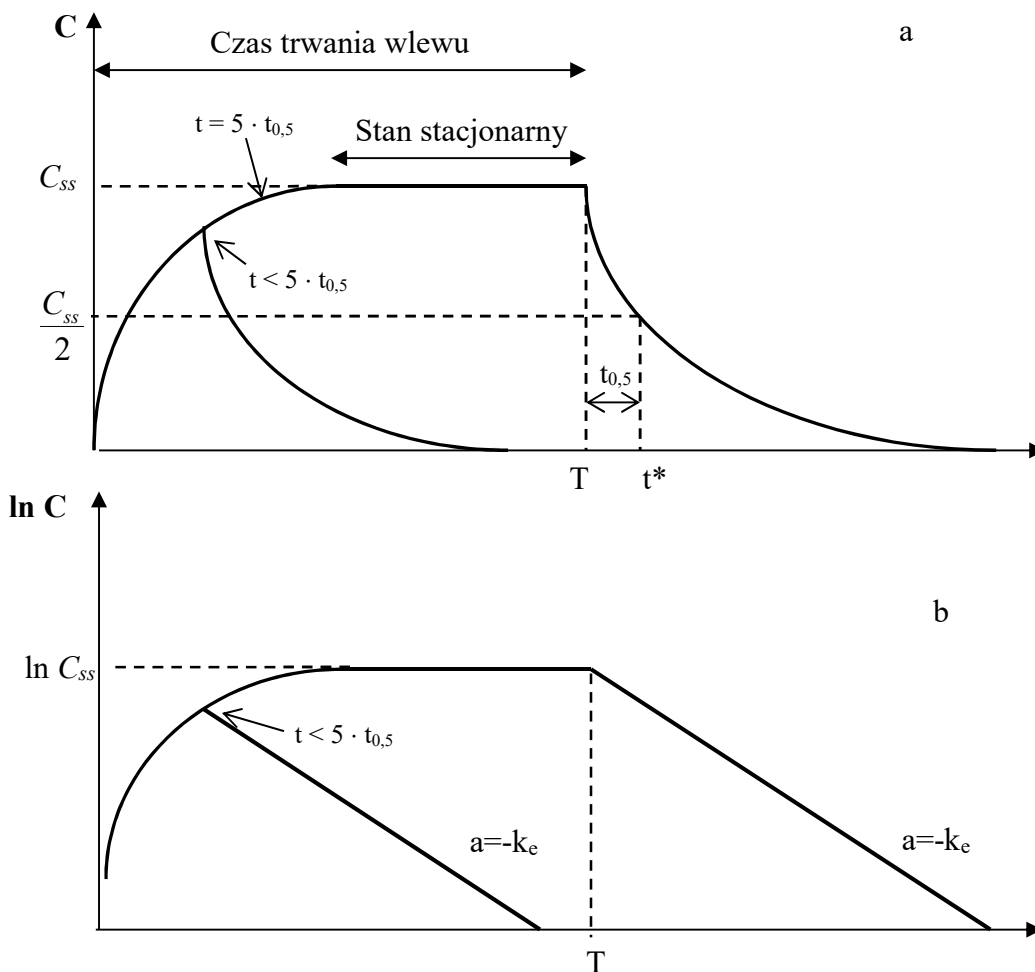
Pojedyncza dożylna dawka leku podana w postaci szybkiej iniekcji może natychmiast wywołać pożądane stężenie terapeutyczne, a tym samym pożądany efekt farmakologiczny. Jednak taki sposób podania nie zapewnia utrzymania stężenia leku w osoczu lub tkankach na stałym poziomie, który przedłużyłby czas jego działania. Powszechną praktyką w warunkach szpitalnych jest podawanie leku ze stałą szybkością w postaci wlewu dożylnego, co pozwala na precyzyjne, kontrolowane dawkowanie. Szybkość podawania leku we wlewie dożylnym zależy od szybkości jego przepływu (w ml/h) oraz stężenia w roztworze (w mg/ml, %). Na przykład, jeżeli stężenie leku w roztworze wynosi 1% (czyli 10 mg/ml), a roztwór przepływa przez zestaw infuzyjny z szybkością 10 ml/h, szybkość podania leku wynosi  $10 \text{ mg/ml} \times 10 \text{ ml/h} = 100 \text{ mg/h}$ . Szybkość przepływu leku w zestawie infuzyjnym można kontrolować poprzez regulację wysokości, na której umieszczona jest butelka/worek infuzyjny lub przez regulację średnicy przewodu, którym roztwór leku doprowadzany jest z butelki/worka infuzyjnego do miejsca wkłucia. Gdy istnieje konieczność, aby lek podawany był z większą precyzją, stosuje się pompę infuzyjną.

Wlew dożylny ze stałą szybkością w modelu jednokompartментowym można przedstawić za pomocą schematu:



gdzie:  $X_0$  – wprowadzona we wlewie dożylnym dawka leku,  $k_0$  – stała szybkości zerowego rzędu podawania leku,  $X_B$  – ilość leku we krwi w czasie  $t$ ,  $X_u$  – ilość leku i (lub) jego metabolitów w moczu,  $k_e$  – stała szybkości pierwszego rzędu eliminacji leku z krwi.

Wlew dożylny może być rozważany jako wielokrotne podanie leku w nieskończenie małych przedziałach dawkowania. Stan stacjonarny (w około 97%) zostanie osiągnięty, gdy czas trwania wlewu będzie równy około pięciu biologicznym okresom półtrwania danego leku. Wówczas ustala się stan równowagi między szybkością podawania leku a szybkością jego eliminacji. W przypadku gdy czas trwania wlewu jest zbyt krótki ( $t < 5 \cdot t_{0,5}$ ), stan stacjonarny nie zostanie osiągnięty (Ryc. 2.1)



Ryc. 2.1. Zmiany stężenia leku we krwi pacjenta otrzymującego lek we wlewie dożylnym ze stałą szybkością, w modelu jednokompartментowym, dla funkcji: (a)  $C=f(t)$  i (b)  $\ln C=f(t)$ .

W czasie trwania wlewu stężenie leku we krwi opisuje równanie:

$$C = \frac{k_0}{V_d \cdot k_e} \cdot (1 - e^{-k_e t}) \quad (2.1)$$

gdzie:  $t$  – czas trwania wlewu,  $k_e$  – stała szybkości eliminacji,  $V_d$  – pozorna objętość dystrybucji.

Stężenie leku w stanie stacjonarnym można obliczyć z zależności:

$$C_{ss} = \frac{k_0}{Cl_s} = \frac{k_0}{V_d^{ss} \cdot k_e} \quad (2.2)$$

Stałą szybkości eliminacji można obliczyć na podstawie stężeń oznaczonych po zakończeniu wlewu:

$$C = C_{maks} \cdot e^{-k_e \cdot t^*} \quad (2.3)$$

$$\ln C = \ln C_{maks} - k_e \cdot t^* \quad (2.4)$$

gdzie  $C_{maks}$  – stężenie leku w chwili zakończenia wlewu.

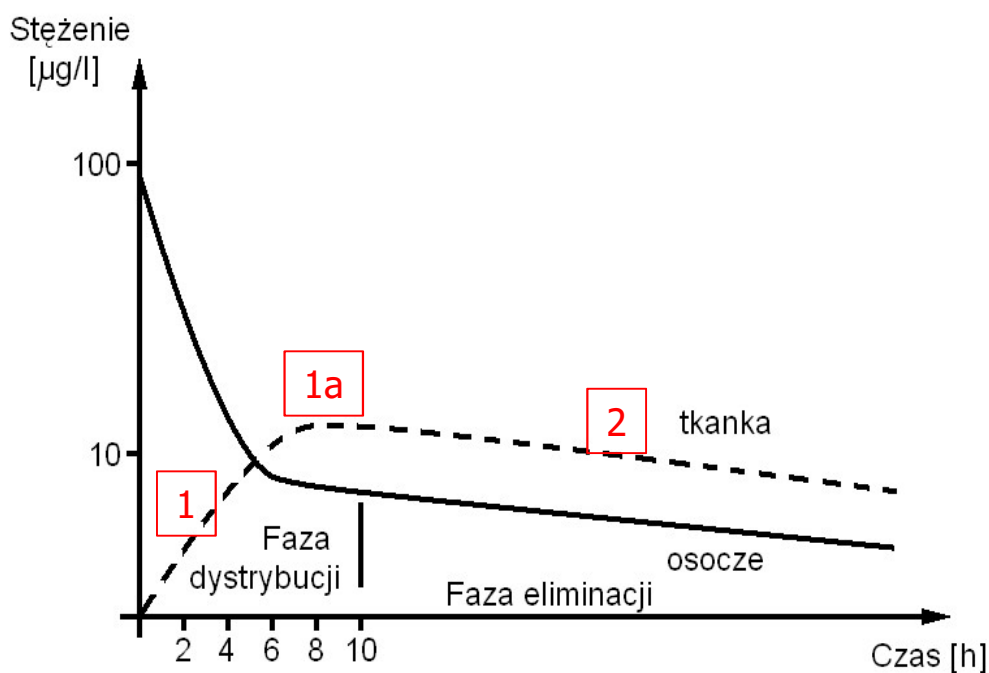
Jeżeli wlew trwał wystarczająco długo, to  $C_{maks} = C_{ss}$  i wówczas:

$$\ln C = \ln C_{ss} - k_e \cdot t^* \quad (2.5)$$

## 2.2. Farmakokinetyka podania jednorazowego w modelu dwukompartmentowym

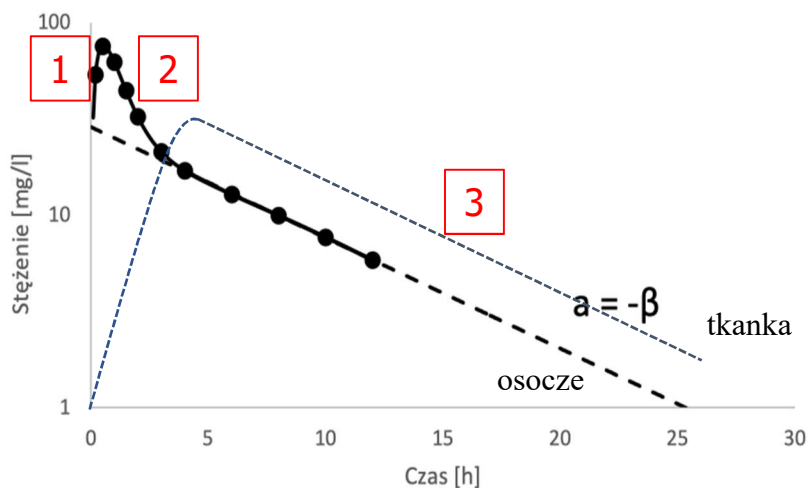
Model dwukompartmentowy jest modelem farmakokinetycznym bardziej zbliżonym do warunków fizjologicznych niż model jednokompartmentowy. Można przyjąć, że model jednokompartmentowy, który zakłada, że lek po wchłonięciu ulega bardzo szybko dystrybucji w całym organizmie, jest uproszczeniem modelu dwukompartmentowego. W rzeczywistości wyrównanie stężeń leku we wszystkich płynach ustrojowych i miejscach wiązania leku może trwać dłużej niż zakłada to model jednokompartmentowy. W modelu dwukompartmentowym, po podaniu szybkiej iniekcji dożylną, kiedy całą dawkę leku podaje się bezpośrednio do krążenia systemowego, półlogarytmiczny wykres zmian stężenia leku jako funkcja czasu ma przebieg dwufazowy (Ryc. 2.2). Szybkie zmiany stężenia leku w osoczu ilustrują głównie fazę dystrybucji leku w organizmie, natomiast końcowy liniowy odcinek wykresu obrazuje fazę eliminacji leku z krwi różnymi możliwymi drogami. Stąd przebieg zmian stężenia leku we krwi w modelu dwukompartmentowym opisuje równanie dwuwykładnicze. W okresie początkowym, po dożylnym podaniu leku jego stężenie w osoczu spada zarówno w wyniku dystrybucji do narządów, jak i eliminacji leku z krwi. Jednocześnie wskutek procesu dystrybucji rośnie stężenie leku w tkankach. Po uzyskaniu stanu równowagi między ilością leku we krwi i w tkankach, poziomy leku zmniejszają się z taką samą szybkością w obu kompartmentach. Silnie perfundowane narządy i tkanki, takie jak wątroba, nerki i mózg, powinny być podatne na szybką dystrybucję leków. Krew i łatwo dostępne dla leku płyny i tkanki silnie ukrwione można uważać za jednostkę kinetycznie homogeniczną, zwaną kompartmentem centralnym. Oznacza to, że zmiana stężenia leku w osoczu znajduje swój ilościowy wyraz w zmianie stężenia w pozostałych

tkankach zaliczanych do kompartmentu centralnego. Natomiast stężenie leku w słabo ukrwionych tkankach, stanowiących kompartment tkankowy lub peryferyjny, najpierw się zwiększa do osiągnięcia maksimum, a następnie ulega zmniejszeniu podczas fazy eliminacji. Z chwilą osiągnięcia równowagi postdystrybucyjnej, w kompartmentach centralnym i tkankowym, ubytek leku z osocza następuje zgodnie z równaniem monowykładniczym, wskazującym na kinetyczną homogeniczność w odniesieniu do stężeń leku we wszystkich płynach ustrojowych.



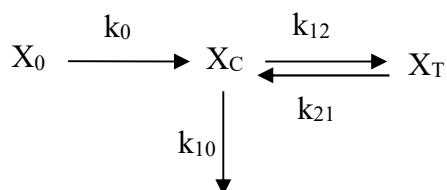
Ryc. 2.2. Półlogarytmiczna zależność zmian stężenia leku w osoczu krwi oraz w tkance jako funkcja czasu w otwartym modelu dwukompartmowym, po podaniu jednorazowej dawki dożyłnej. Dwufazowy przebieg zmian stężenia leku w czasie: 1 - dystrybucja do tkanek (stężenie w osoczu/krwi maleje a w tkankach rośnie); 1a - po pewnym czasie ustala się równowaga dystrybucyjna - stosunek stężenia leku w osoczu i tkankach jest stały; 2 - eliminacja leku z organizmu.

Model dwukompartmowy dla leku podanego w postaci jednorazowej dawki pozanaczyniowej, uwzględnia dodatkowo fazę wchłaniania, która zachodzi zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu. W związku z tym, na wykresie zależności stężenia leku w osoczu krwi od czasu widoczne będą trzy fazy: 1 - wchłanianie leku z miejsca podania (stężenie w osoczu/krwi i w tkankach wzrasta), 2 - dystrybucja do tkanek (stężenie w osoczu maleje a w tkankach wzrasta, przy czym po pewnym czasie ustala się równowaga dystrybucyjna (2a), w której stosunek stężenia leku w osoczu i tkankach jest stały), 3 - eliminacja leku z organizmu (Ryc. 2.3.).



Ryc. 2.3. Półlogarytmiczna zależność zmian stężenia leku w osoczu krwi oraz w tkance jako funkcja czasu w otwartym modelu dwukompartmowym, po podaniu jednorazowej dawki pozanaczyniowej.

Dla modelu dwukompartmowego schemat wlewu dożylnego można przedstawić w następujący sposób:

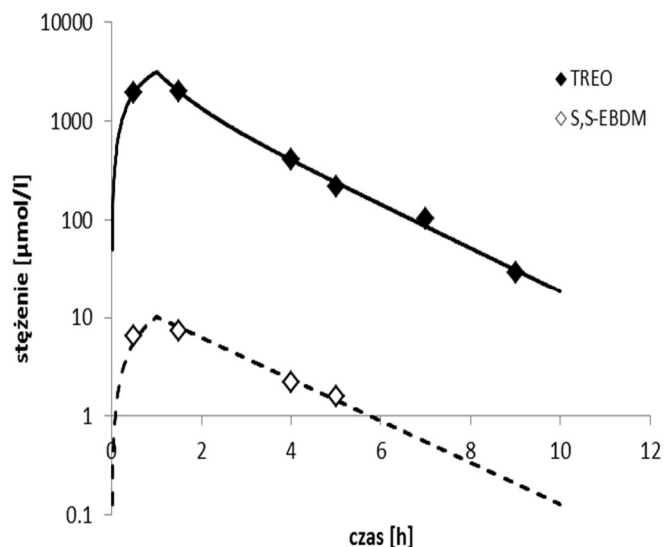


Stężenie leku w stanie stacjonarnym można obliczyć analogicznie jak dla modelu jednokompartmowego, korzystając z zależności:

$$C_{ss} = \frac{k_0}{Cl_s} = \frac{k_0}{V_C \cdot k_{10}} \quad (2.6)$$

Przykładem leku, którego zmiany stężenia w osoczu po podaniu we wlewie dożylnym najlepiej opisuje otwarty model dwukompartmowy, jest treosulfan. Związek ten należy do chemioterapeutyków cytostatycznych, stosowanych w leczeniu raka jajnika. Ze względu na działanie mieloablacyjne stosowany jest także w terapii kondycjonującej przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Treosulfan jest prolekiem, który ulega transformacji do biologicznie aktywnych mono- i di-epoksypochodnych: S,S-EBDM oraz S,S-DEB. Przemiana ta przebiega bez udziału enzymów i uzależniona jest od pH oraz temperatury. Epoksydy wykazują działanie alkilujące DNA, poprzez zdolność do tworzenia połączeń z cząsteczką DNA, co prowadzi do zahamowania replikacji i transkrypcji, a w konsekwencji do śmierci komórki. Zmiany stężenia S,S-EBDM w osoczu mają podobny przebieg do zmian stężenia leku macierzystego, ale są niższe

o dwa rzędy wielkości (Ryc. 2.4.). Znacznie niższe są poziomy drugiego aktywnego epoksytransformeru S,S-DEB.



Ryc. 2.4. Półlogarytmiczny wykres zmian stężenia treosulfanu oraz S,S-EBDM w osoczu pacjenta po 1 h wlewie dożylnym leku w dawce 10 g/m<sup>2</sup>.

#### Piśmiennictwo:

1. Hermann T.W. *Farmakokinetyka. Teoria i praktyka*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
2. Derendorf H., Schäfer H.G., Staab A. (aut). Wyska E. (red). *Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne*. MedPharm Polska, Wrocław 2013.
3. Skibińska Ł., Hermann T.W. *Ćwiczenia z farmakokinetyki*. Wydawnictwa Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego, Poznań 2003.
4. Ritschel W.A., Kearns G.L. *Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications*. American Pharmaceutical Association, Washington 1999.