

Rozkład leku w organizmie

Marcin GRANAT*

Czy przyjmując lekarstwo, zastanawiamy się, co właściwie się z nim dzieje w naszym organizmie? Każdy lek, który dostał się do naszego ustroju, ulega szeregowi skomplikowanych przemian, które określa się akronimem **LADME**. Pochodzi on od pierwszych liter angielskich nazw następujących procesów.

- **Liberation** (uwolnienie) – rozpad postaci leku i uwolnienie jego cząsteczek (np. gdy lek jest w postaci tabletki, uwolnienie odbywa się np. dzięki dodaniu do niej skrobi, która, pobierając wodę z otoczenia, pęcznieje i rozrywa tabletkę).
- **Absorbtion** (wchłanianie) – obejmuje proces przedostawania się cząsteczek leku z miejsca uwolnienia do krwi. Najczęściej zachodzi na zasadzie dyfuzji biernej.
- **Distribution** (dystrybucja) – polega na przenikaniu leku z krwi do pozostałych tkanek organizmu. Łatwo się zatem domyśleć, że tkanki i organy bardziej unaczynione (np. serce) zawierają będą więcej cząsteczek leku niż mniej unaczynione. Na tym etapie wiele leków wiąże się z białkami osocza. Zmniejsza to działanie terapeutyczne leku, lecz także przedłuża proces eliminacji – dlatego istnieją leki o długim działaniu.
- **Metabolism** (metabolizm, biotransformacja) – zmiana chemicznej struktury cząsteczek leku, która często prowadzi do utraty właściwości leczniczych. Należy zaznaczyć, że biotransformacja może też mieć miejsce podczas eliminacji. Istnieją także leki, które są wydalane w postaci niezmienionej.
- **Excretion** (eliminacja) – usuwanie cząsteczek leku z tkanek. Jej efektem jest zmniejszenie stężenia leku w organizmie, głównie dzięki działalności nerek i wątroby. Tempo oczyszczania krwi z leku jest nazywane klirensem.

Procesy, jakim podlega lek, są skomplikowane. Dlatego może zaskakujące wydać się, że w większości przypadków spadek stężenia leku we krwi jest przez lekarzy i farmaceutów uznawany po prostu za wykładniczy. Oznacza to, że tempo spadku stężenia jest wprost proporcjonalne do stężenia. Inaczej mówiąc, w każdym odcinku czasu ubywa taki sam ułamek stężenia.

Dlaczego zanik stężenia możemy tak traktować? Badania kliniczne różnych leków dostarczyły danych empirycznych, dzięki analizie których można stwierdzić, że stężenie leku maleje wskutek procesów metabolizmu i eliminacji w sposób łudząco przypominający zanik wykładniczy. Lek w rzeczywistości nie zanika idealnie wykładniczo, niemniej jednak taki matematyczny opis rozkładu leku sprawdza się bardzo dobrze, a dane empiryczne pokrywają się w zadowalający sposób z obliczeniami.

Zanik wykładniczy odpowiada stałemu prawdopodobieństwu, że dana cząsteczka leku zostanie usunięta lub ulegnie biotransformacji, tracąc swoje właściwości terapeutyczne. Oznacza to, między innymi, że nie następuje efekt wysycenia – ani punktów eliminacji (których szukać należy głównie w nerkach), ani enzymów, dzięki którym dochodzi do biotransformacji.

Zanik leku przestaje być wykładniczy, zasadniczo, w dwóch przypadkach. Po pierwsze, wtedy, gdy lek jest dostarczany do krwi ze stałą szybkością przez dłuższy czas (przykładem może być kroplówka). Wtedy w organizmie ustala się równowaga i stężenie leku podczas jego podawania może być ustalone. Drugi przypadek to przyjęcie tak dużej dawki, że w ustroju przekroczone zostaje pewne graniczne, charakterystyczne dla danej substancji leczniczej stężenie, powodujące efekty nasycenia, czyli niewydolności procesów metabolizmu i eliminacji. Wtedy kinetyka zaniku leku zmienia się stopniowo z pierwszorzędowej (ilość usuwanego leku w jednostce czasu proporcjonalna

*student, Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum UJ



Rozwiązanie zadania F 758.

Oświetlenie Ziemi E_S w słoneczny dzień jest proporcjonalne do I/L^2 , gdzie L jest odległością Ziemi od Słońca, a I światłością Słońca.

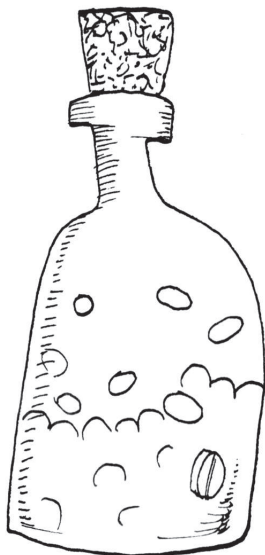
Księżyc oświetla Ziemię odbitym światłem słonecznym. Można przyjąć, że odległość Księżyca od Słońca wynosi tyle samo co Ziemi od Słońca, zatem oświetlenie powierzchni Księżyca w czasie pełni jest także równe E_S . Na całą powierzchnię Księżyca (zakładamy, że jest ona dyskiem o promieniu r) pada energia słoneczna $W = E_S \pi r^2$, z czego αW jest rozpraszana. Zatem natężenie światła rozpraszane przez Księżyc w kącie sferycznym 2π wynosi $I_K = \alpha E_S \pi r^2 / (2\pi)$ i oświetlenie Ziemi przez Księżyc jest równe

$$E_K = \alpha E_S r^2 / (2l^2),$$

gdzie l jest odległością Księżyca od Ziemi. Podstawiając dane liczbowe $l \approx 400\,000$ km, $r \approx 2\,000$ km otrzymujemy szukany stosunek oświetleń:

$$\frac{E_K}{E_S} = \frac{\alpha r^2}{2 l^2} \approx \frac{1}{800\,000}.$$

Wzięta z tablic astronomicznych różnica jasności Słońca i Księżyca wynosi około 14^{mag} , co daje stosunek jasności rzędu $1/400\,000$. Wielkości te można także zmierzyć samemu, np. za pomocą światłomierza fotograficznego, najlepiej dokonując pomiaru światła odbitego od dużej jednolitej powierzchni.



Rozwiązanie zadania M 1267.

Przyjmijmy, że wraz z każdą liczbą k zapisywaną na tablicy zapisywana jest na kartce liczba $k + 1$. Ponieważ $mn + m + n + 1 = (m + 1)(n + 1)$, więc za każdym razem, gdy na kartce widnieją liczby k, l , to dopisywana jest do nich liczba kl . Początkowo na kartce napisane zostały liczby 2 i 3. Zatem wszystkie liczby zanotowane na kartce są postaci $2^a \cdot 3^b$, gdzie a, b są liczbami całkowitymi nieujemnymi. Stąd wszystkie liczby na tablicy są postaci $2^a \cdot 3^b - 1$.

do stężenia) na kinetykę zerowego rzędu (ilość usuwanego leku w jednostce czasu ustalona). Zdarzają się jednak sytuacje bardziej skomplikowane. Czasami, analizując wykres obrazujący zanik wykładniczy leku, ze zdziwieniem zauważamy, że w pewnym momencie stężenie zamiast nadal maleć, lekko wzrasta, by później znowu opadać. Choć wydaje się to dziwne, taka sytuacja może naprawdę mieć miejsce, gdy, na przykład, woreczek żółciowy pacjenta początkowo pochłonie więcej leku, a później uwolni go z powrotem do krwi.

Przyjrzyjmy się teraz aspektowi praktycznemu opisywanego zjawiska. Weźmy pod uwagę typowy przypadek, który może być opisywany modelem z kinetyką reakcji chemicznej I rzędu. Ma on miejsce np. wtedy, gdy substancja lecznicza znajduje się już w krwiobiegu po podaniu jednorazowym. Spadek stężenia można wtedy opisać wzorem

$$(1) \quad c_t = c_0 \cdot e^{-kt},$$

gdzie c_t to stężenie leku po czasie t ; c_0 – stężenie początkowe leku; k – stała szybkości rozkładu badanego leku. Stała k to po prostu współczynnik proporcjonalności między tempem zaniku leku a jego stężeniem. Jest ona charakterystyczna dla danego leku, ale również zależna od predyspozycji genetycznych i czynników środowiskowych. Dlatego stała szybkości rozkładu leku nigdy nie będzie miała tej samej wartości u wszystkich osób. Przeprowadzając analizę statystyczną, można wyznaczyć średnią wartość k dla danego leku. Należy przy tym pamiętać, że nie każde odchylenie od średniej jest zjawiskiem patologicznym; jedynie bardzo duże odstępstwa mogą sugerować zaburzenia metaboliczne u pacjenta, powodujące nieprawidłowy rozkład leku. Dla takiego chorego podany lek może nie mieć żadnych właściwości leczniczych lub nawet być szkodliwy. Znajomość średniej wartości stałej rozkładu może być także pomocna w identyfikacji leku, który został podany pacjentowi.

Empirycznie stałą rozkładu leku wyznacza się, mierząc jego stężenie dwukrotnie, a następnie dzieląc logarytm stosunku stężeń przez czas, który upłynął między pomiarami:

$$(2) \quad k = \frac{\ln(c_1/c_2)}{t_2 - t_1}.$$

Warto zaznaczyć, że wzór ten jest szczególnie przydatny, gdy stężenie początkowe jest nieznane. Należy również pamiętać, że jego stosowanie daje rozsądne wyniki tylko wtedy, gdy zanik leku jest opisywany wzorem (1).

Dla każdego leku obecnego w ustroju można dodatkowo wyznaczyć okres półtrwania $T_{1/2}$, czyli czas, po którym połowa dawki leku ulega rozkładowi. Okres półtrwania, tak jak stała szybkości rozkładu leku, jest charakterystyczny dla danego leku, a wartość, którą osiąga, zależy od czynników genetycznych i wpływu środowiska. Łatwo zauważyć, że okres półtrwania jest ściśle związany ze stałą szybkości rozkładu $T_{1/2} = \frac{1}{k} \cdot \ln 2$, dlatego też jego znaczenie w analizie medycznej jest takie samo, jak stałej szybkości rozkładu leku.

Temat ten jest obszerny, więc może Czytelnik w wolnym czasie sam zechce zaobserwować podobne zjawiska, a zapewniam, że jest ich niemało i dotyczą nie tylko substancji leczniczych.

Bibliografia

- Tomasz Grabowski, *Farmakokinetyka i Biofarmacja*, T. Grabowski, Warszawa, 2000–2008.
Tadeusz W. Hermann, *Farmakokinetyka: teoria i praktyka*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2002.
Tadeusz W. Hermann, Łucja Skibińska, *Wykłady i ćwiczenia z farmakokinetyki*, Wydawnictwo AM w Poznaniu, 1992.