

Ćwiczenie 4.

Interpretacja farmakokinetyki nieliniowej fenytoiny wg modelu Michaelisa-Menten

Cel ćwiczenia:

Wyznaczenie szybkości maksymalnej ($V_{\max}$) i stałej Michaelisa (K_M) w celu interpretacji nieliniowej eliminacji fenytoiny u ludzi przy użyciu różnych metod obliczeniowych.

Eliminacja fenytoiny u ludzi po podaniu dużych dawek leku stanowi przykład nieliniowej farmakokinetyki. Główną drogą eliminacji fenytoiny z ustroju jest, ograniczony pojemnościowo, metabolizm leku w wątrobie. W wyniku biotransformacji fenytoiny, pierwszy epoksyd, a następnie hydroksyfenytoina jest eliminowana jako glukuronid z moczem. Fenytoina jest eliminowana przez nerki w 1-5% w niezmienionej formie.

Przypadek kliniczny:

Chory leczony fenytoiną podawana doustnie w dawce 30 mg/kg, 5 godzin po podaniu pojedynczej dawki leku został przyjęty do szpitala z objawami nietolerancji. Wystąpiły zawroty głowy, oczopląs i ataksja (niezborność ruchów) - typowe objawy niepożądane wywoływane przez fenytoinę. W laboratorium określono stężenie fenytoiny w osoczu pacjenta. Wyniki ustalenia zostały przedstawione w tabeli 1.

Tabela 1. Zmiany stężenia fenytoiny w próbkach osocza krwi chorego w czasie od przyjęcia do szpitala.

Lp.	Czas od podania dawki leku (h)	Stężenie(mg/L)
1	5	29,7
2	15	27,1
3	25	24,5
4	35	21,9
5	45	19,4
6	55	17,0
7	75	12,5
8	85	10,5
9	105	7,4
10	115	5,3
11	125	4,0
12	135	3,0

Opis wykonania ćwiczenia

1. Wykonaj wykres zależności $C=f(t)$ na papierze milimetrowym i półlogarytmicznym. Zaznacz punkty końcowej fazy eliminacji fenytoiny umieszczane na papierze półlogarytmicznym. Przedyskutuj uzyskane wykresy z asystentem, również w kontekście rzędowości procesów na podstawie zmieniających się stężeń fenytoiny w osoczu krwi chorego.

2. Stosując metodę najmniejszych kwadratów (*last square method*) wyznacz parametry równań liniowych dla stężeń pierwszej fazy eliminacji fenytoiny, reprezentujących kinetykę zerowego rzędu, zgodnie z równaniem:

$$C = C_0 - V_{\max} t$$

oraz obejmujących końcową fazę eliminacji, reprezentującą kinetykę pierwszego rzędu zgodnie z równaniem:

$$\ln C = \ln C_0 - \frac{V_{\max}}{K_M} \cdot t$$

Na podstawie powyższych równań wyznacz $V_{\max}$ i K_M

3. Z wyników podanych w tabeli 1 obliczyć szybkość (v) eliminacji fenytoiny w poszczególnych przedziałach czasowych ($\Delta C/\Delta t$). Stężenia fenytoiny w osoczu krwi w połowie przedziału czasowego pobierania krwi.

Przykład.

$$v_1 = \frac{29.7 - 24.5}{20 - 0} = 0.26; \quad C_1 = 27.1$$

$$v_2 = \frac{27.1 - 21.9}{30 - 10} = 0.26; \quad C_2 = 24.5$$

4. Wykonaj wykres zależności $1/v = f(1/c)$.

5. Korzystając z równania Lineweavera-Burka oblicz stałą K_M i $V_{\max}$ z równania używając metody najmniejszych kwadratów, gdzie $b = 1 / V_{\max}$, $a = K_M / V_{\max}$.

Stałą K_M można odczytać z wykresu $1 / V = f(1 / S)$.

Objaśnienie: Stałą Michaelisa można również znaleźć graficznie z wykresu $1/v = f(1/[S])$. Gdy v

przyjmuje duże wartości to $1/v \rightarrow 0$.

$$0 = \frac{K_M}{v_{\max}} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{v_{\max}} - \frac{1}{v_{\max}} = \frac{K_M}{v_{\max}} \cdot \frac{1}{[S]} \rightarrow \frac{1}{[S]} = - \frac{1}{K_M}$$

6. Opracowanie schematu dawkowania fenytoiny w terapii podtrzymującej

J.P., 12-letni chory z napadami padaczki, przyjmował **200 mg/ dobę** fenytoiny (formy kwasowej) na dobę. Po podaniu tej dawki stężenie leku w osoczu w stanie stacjonarym wynosiło **5,65 mg/l**. Ponieważ napady nadal występowały, zwiększono dawkę fenytoiny do **250 mg / dobę**, uzyskując stężenie w osoczu w stanie stacjonarym **8,44 mg/l**. Pomimo zwiększonej dawki fenytoiny chłopiec nadal cierpił na napady padaczkowe. Obliczyć nową dzienną dawkę fenytoiny, która doprowadzi do stanu stacjonarnego na poziomie **15 mg /l**. Należy wziąć pod uwagę, że fenytoina podawana jest pacjentowi w postaci tabletki 100 mg, którą można podzielić na pół.

Skorzystaj w tym celu z równań:

A. Do obliczenia K_M (1):

$$K_M = \frac{C_{ss}^1 \cdot C_{ss}^2 \cdot (DR_2 - DR_1)}{DR_1 \cdot C_{ss}^2 - DR_2 \cdot C_{ss}^1} =$$

B. Do obliczenia $V_{\max}$ (2)

$$V_{\max} = \frac{DR \cdot (K_M + C_{ss})}{C_{ss}} =$$

C. do obliczenia nowej dawki fenytoiny (3):

$$DR_3 = \frac{V_{\max} \cdot C_{ss}^3}{K_M + C_{ss}^3} =$$

Protokół z ćwiczenia 4

Temat: Interpretacja farmakokinetyki nieliniowej fenytoiny wg modelu Michaelisa-Menten

Cel

ćwiczenia:.....
.....
.....

1. Wykres zależności $C=f(t)$ na papierze milimetrowym i półlogarytmicznym (załączyć).

Wnioski:.....
.....
.....

2. Obliczenia parametrów $\Delta C/\Delta t$, $1/\Delta C/\Delta t$, $1/C$

$\Delta C/\Delta t$	0,26	0,26									
C	27,1	24,5									
$1/\Delta C/\Delta t$	3,85										
$1/C$	0,037										

3. Wykonaj wykres zależności $1/v=f(1/c)$ (załączyć).

4. Obliczenia parametrów V_{maks} i K_M

Parametr	Wartość obliczona z równań 0 i I rzędu	Wartość obliczona z równania Lineweavera-Burka
V_{maks} (mg/kg/h)		
K_M (mg/l)		

Komentarz.....
.....
.....
.....

5. Propozycja nowej dawki fenytoiny u chorego dziecka. Wyniki obliczeń:
parametrów V_{maks} i K_M fenytoiny u dziecka

Parametr	Obliczonawartość z równań 1 i 2
K_M (mg/l)	
V_{maks} (mg/kg/h)	

i dawki podtrzymującej fenytoiny.

Dawka (mg/dobę)	Stężenie fenytoiny w stanie stacjonarnym [mg/l]
200	5,65
250	8,44
.....	15,0

Podsumowanie.....

