

ĆWICZENIE 3. Farmakokinetyka wlewu dożylnego z uwzględnieniem modelu dwukompartamentowego i analizy bezmodelowej

Cel ćwiczenia

Wyznaczenie i ocena podstawowych parametrów farmakokinetycznych treosulfanu w modelu jedno- i dwukompartamentowym oraz z zastosowaniem analizy bezmodelowej na podstawie zmian jego stężenia w osoczu pacjenta po podaniu we wlewie dożylnym.

Wymagane zagadnienia

Farmakokinetyka leku po jednorazowym podaniu dożylnym i pozanaczyniowym w modelu jedno- i dwukompartamentowym, farmakokinetyka wlewu dożylnego, farmakokinetyka bezmodelowa.

Opracowanie: prof. dr hab. Franciszek Główka, dr hab. Marta Karaźniewicz-Łada

Wprowadzenie

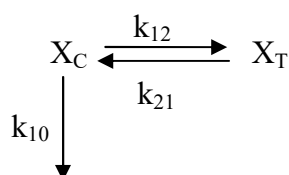
3.1. Farmakokinetyka podania jednorazowego w modelu dwukompartamentowym

Model dwukompartamentowy jest modelem farmakokinetycznym bardziej zbliżonym do warunków fizjologicznych niż model jednokompartamentowy. Można przyjąć, że model jednokompartamentowy, który zakłada, że lek po wchłonięciu ulega bardzo szybko dystrybucji w całym organizmie, jest uproszczeniem modelu dwukompartamentowego. W rzeczywistości wyrównanie stężeń leku we wszystkich płynach ustrojowych i miejscach wiązania leku może trwać dłużej niż zakłada to model jednokompartamentowy. W modelu dwukompartamentowym, po podaniu szybkiej iniekcji dożylnej, kiedy całą dawkę leku podaje się bezpośrednio do krążenia systemowego, półlogarytmiczny wykres zmian stężenia leku jako funkcja czasu ma przebieg dwufazowy. 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 dwukompartamentowym 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

kompartmencie 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.

3.1.1. Farmakokinetyka jednorazowego podania dożylnego

Najprostszy przykład modelu dwukompartmencowego występuje wtedy, gdy lek jest podany w postaci szybkiej iniekcji dożylną bezpośrednio do kompartmentu centralnego. Model ten można zilustrować następującym schematem:



gdzie: X_C i X_T – ilość leku w kompartmentach centralnym i tkankowym, k_{12} , k_{21} , k_{10} – stałe szybkości pierwszego rzędu kolejno: dystrybucji leku z kompartmentu centralnego do tkankowego, z tkankowego do centralnego, i eliminacji leku z kompartmentu centralnego.

Zmiany ilości leku w poszczególnych kompartmentach można opisać za pomocą równań różniczkowych:

$$\frac{dX_C}{dt} = k_{21} \cdot X_T - (k_{12} + k_{10}) \cdot X_C \quad (3.1)$$

$$\frac{dX_T}{dt} = k_{12} \cdot X_C - k_{21} \cdot X_T \quad (3.2)$$

Po scałkowaniu i pewnych podstawieniach powyższych równań otrzymuje się wyrażenie dwuwkładnicze, które opisuje stężenie leku w osoczu w funkcji czasu:

$$C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} \quad (3.3)$$

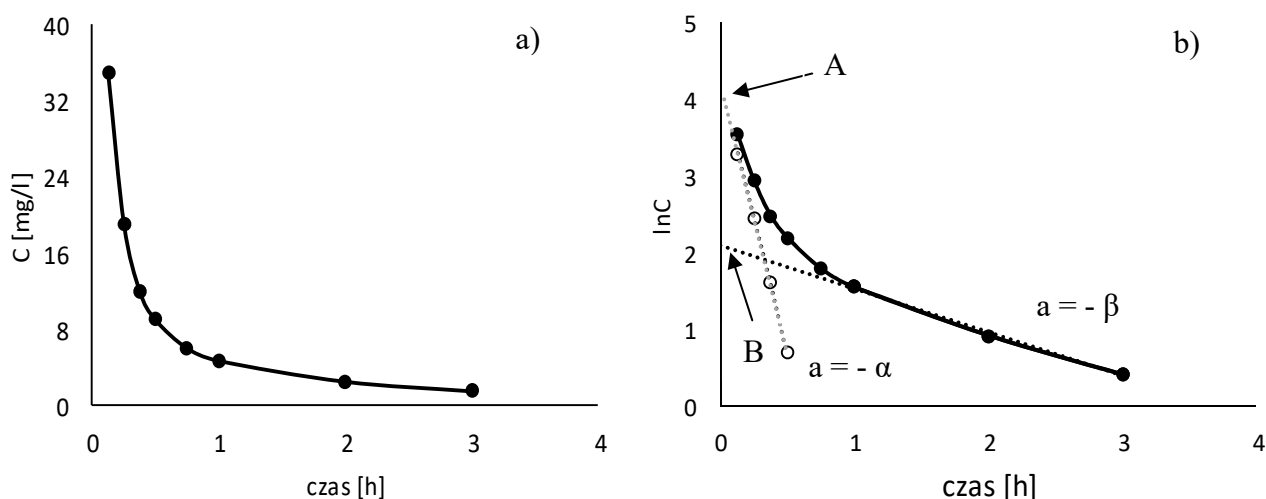
gdzie A , B , α i β to tzw. stałe hybrydowe wynikające ze stałych szybkości dystrybucji i eliminacji leku.

$$A = \frac{D \cdot (\alpha - k_{21})}{V_d \cdot (\alpha - \beta)} \quad (3.4)$$

$$B = \frac{D \cdot (k_{21} - \beta)}{V_d \cdot (\alpha - \beta)} \quad (3.5)$$

$$\alpha \cdot \beta = k_{21} \cdot k_{10} \quad (3.6)$$

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10} \quad (3.7)$$



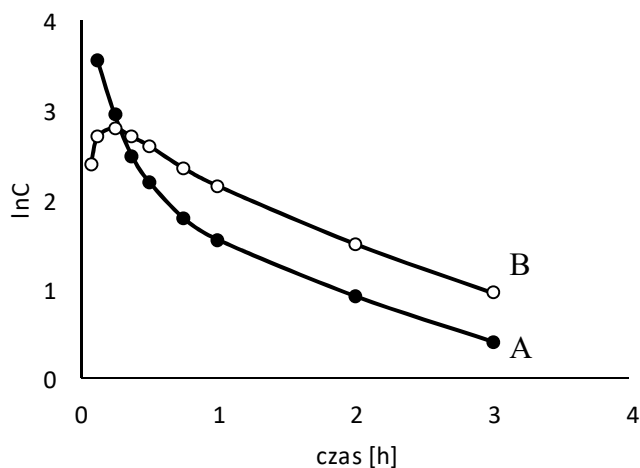
Ryc. 3.1. Zależność zmian stężenia leku w osoczu krwi jako funkcji czasu w modelu dwukompartmencie po podaniu jednorazowej dawki dożylniej dla funkcji: a) $C=f(t)$ i b) $\ln C=f(t)$.

Z nachylenia terminalnego, prostoliniowego odcinka fazy eliminacji zależności $\ln C=f(t)$ można obliczyć stałą β . Wartość α można wyznaczyć korzystając z techniki odejmowania.

Ilość leku w kompartmencie tkankowym opisana jest równaniem:

$$X_T = \frac{X_0 \cdot k_{12}}{\alpha - \beta} \cdot (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}) \quad (3.8)$$

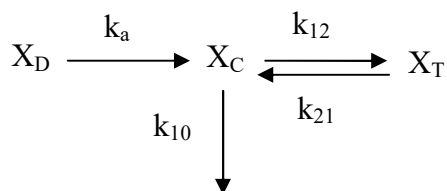
Terminalny odcinek wykresu przedstawiający półlogarytmiczne zmiany stężenia leku w kompartmencie tkankowym jako funkcji czasu jest prostą o nachyleniu równym $-\beta$. Oznacza to, że po osiągnięciu stanu równowagi między kompartmencie centralnym i tkankowym wykresy zależności stężenia leku od czasu dla obu kompartmencie przebiegają równolegle (Ryc. 3.2).



Ryc. 3.2. Półlogarytmiczne wykresy zmian stężenia leku jako funkcji czasu w kompartmentcie centralnym (A) i kompartmentcie tkankowym (B) po dożylnym podaniu leku.

3.1.2. Farmakokinetyka jednorazowego podania pozanaczyniowego

Model dwukompartamentowy dla leku podanego w postaci jednorazowej dawki pozanaczyniowej uwzględnia dodatkowo fazę wchłaniania, które zachodzi zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu:



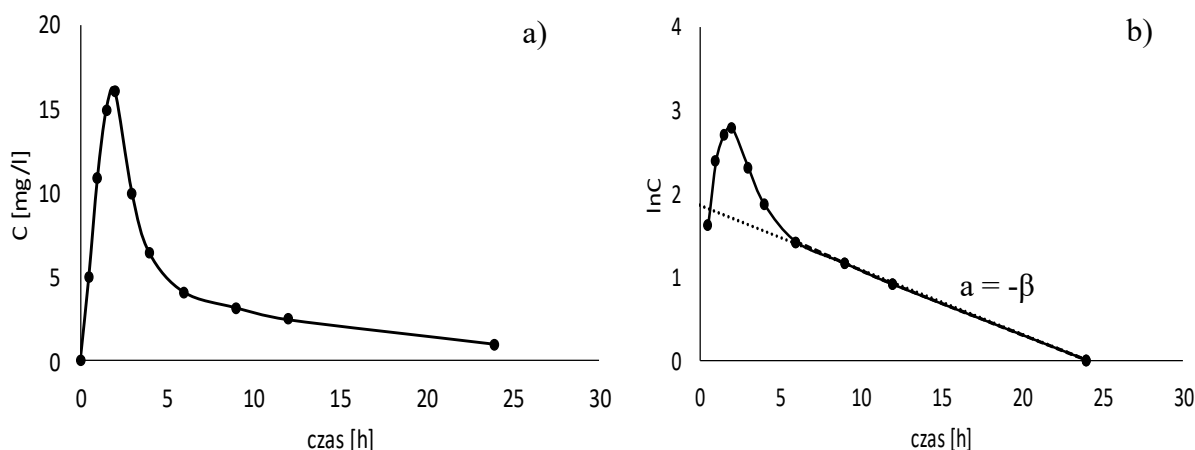
gdzie: X_D – ilość leku w miejscu podania (np. w żołądku, jelitach, mięśniach), X_C i X_T – ilość leku w kompartmentcie centralnym i tkankowym, k_a – stała szybkości wchłaniania, k_{12} , k_{21} , k_{10} – stałe szybkości pierwszego rzędu kolejno: dystrybucji leku z kompartmentu centralnego do tkankowego, z tkankowego do centralnego, i eliminacji leku z kompartmentu centralnego.

Do opisu zmian stężenia leku we krwi w funkcji czasu po podaniu pozanaczyniowym w modelu dwukompartamentowym stosuje się wzór:

$$C = B \cdot e^{-\beta \cdot t} + A \cdot e^{-\alpha \cdot t} - C_0 \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (3.9)$$

gdzie: C_0 – stężenie początkowe leku w miejscu podania pozanaczyniowego.

Zmiany stężenia leku we krwi zachodzące wg powyższego równania obrazuje wykres 3.3.

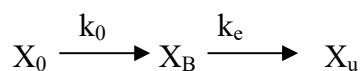


Ryc. 3.3. Zależność zmian stężenia leku w osoczu krwi jako funkcja czasu w otwartym modelu dwukompartamentowym, po podaniu jednorazowej dawki pozanaczyniowej dla funkcji: a) $C=f(t)$ i b) $\ln C=f(t)$.

Z nachylenia terminalnego, prostoliniowego odcinka fazy eliminacji zależności $\ln C=f(t)$ można obliczyć stałą β . Wartości α i k_a można wyznaczyć korzystając z techniki odejmowania.

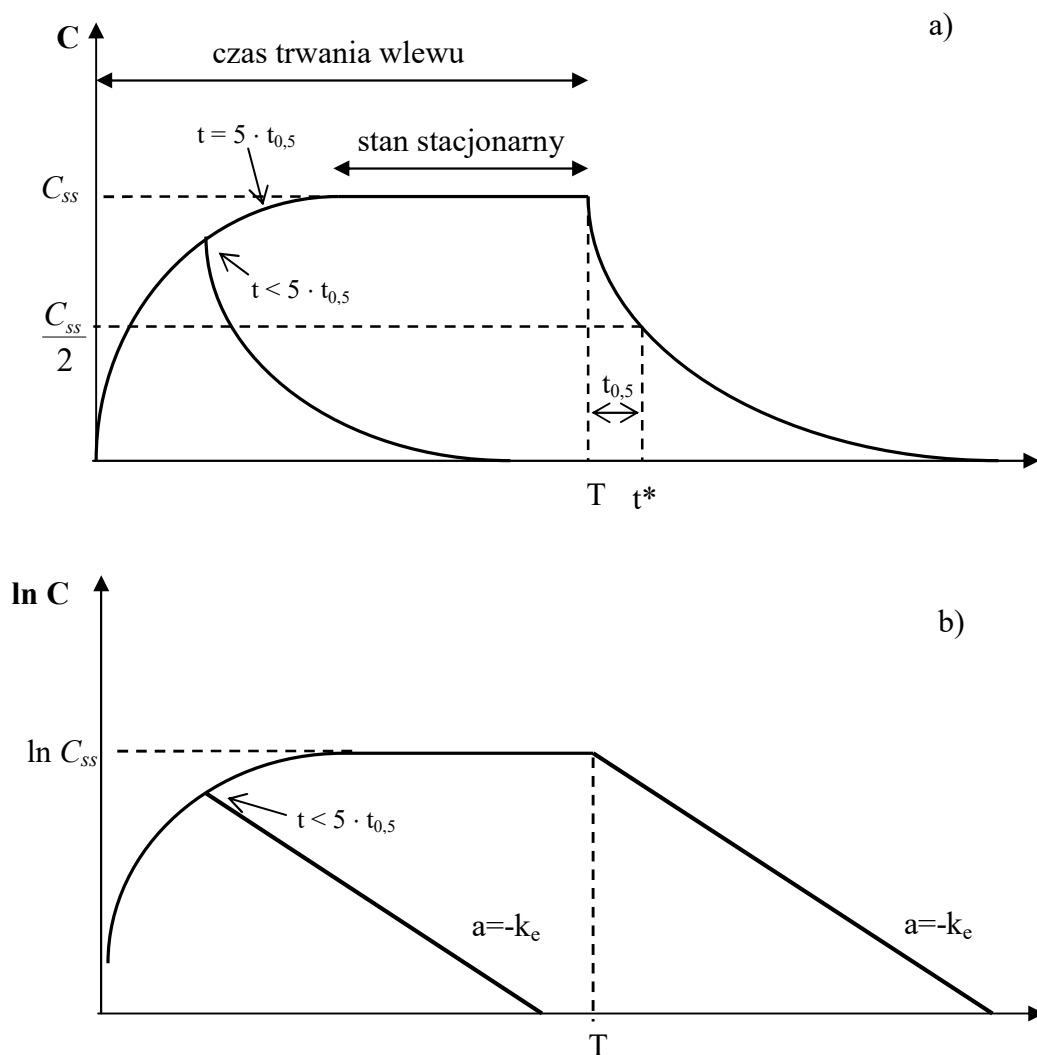
3.1.3. Farmakokinetyka wlewu dożylnego

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



gdzie: X_0 – wprowadzona we wlewie dożylnym dawka leku, k_0 – stała szybkości zerowego rzędu, 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. 3.4).



Ryc. 3.4. Zmiany stężenia leku we krwi pacjenta otrzymującego lek we wlewie dożylnym ze stałą szybkością, w modelu jednokompartmentowym, dla funkcji: (a) $C=f(t)$ i (b) $\ln C=f(t)$.

W czasie trwania wlewu stężenie leku we krwi opisuje równanie:

$$C = \frac{k_0}{V_d \cdot k_e} \cdot (1 - e^{-k_e t}) \quad (3.10)$$

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

Po zakończeniu wlewu stężenie leku we krwi zmienia się zgodnie z równaniem:

$$C = \frac{k_0}{V_d^{ss} \cdot k_e} \cdot (1 - e^{-k_e t}) \cdot e^{-k_e t^*} \quad (3.11)$$

gdzie: t^* – czas upływający od zakończenia wlewu, V_d^{ss} – pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym.

Stężenie leku w stanie stacjonarnym można obliczyć z zależności:

$$C_{ss} = \frac{k_0}{Cl_s} = \frac{k_0}{V_d^{ss} \cdot k_e} \quad (3.12)$$

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

$$C = C_{maks} \cdot e^{-k_e \cdot t^*} \quad (3.13)$$

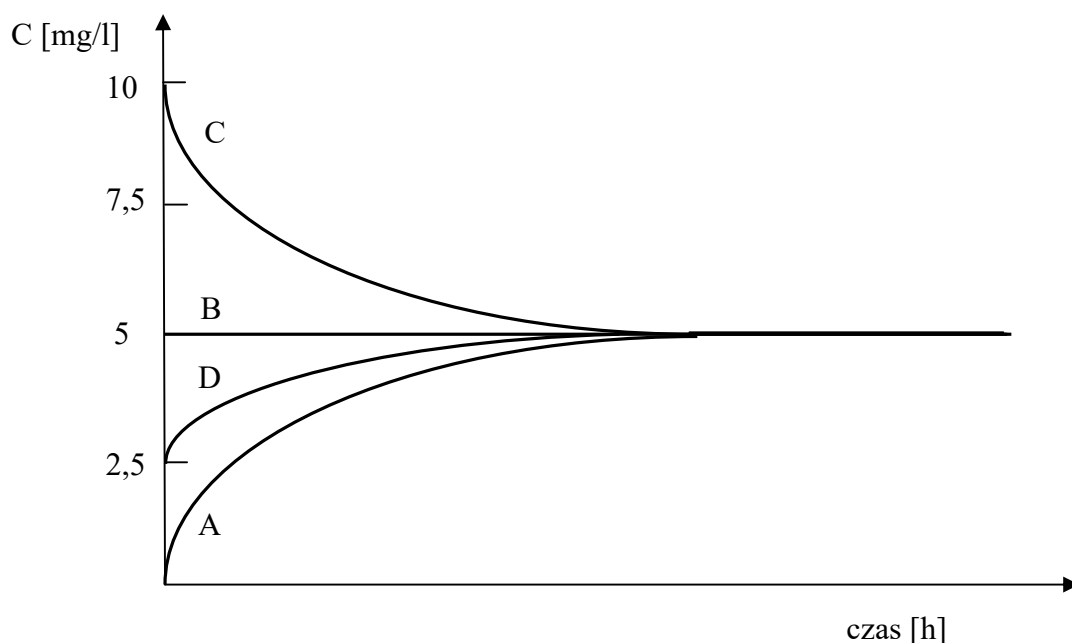
$$\ln C = \ln C_{maks} - k_e \cdot t^* \quad (3.14)$$

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

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

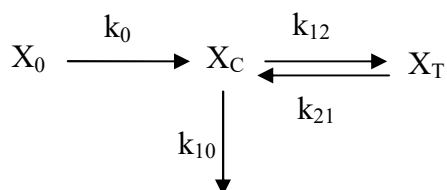
$$\ln C = \ln C_{ss} - k_e \cdot t^* \quad (3.15)$$

W przypadku niektórych leków, ze względu na stosunkowo długi czas ustalania się stanu stacjonarnego, w celu osiągnięcia pożądanego stężenia leku, przed rozpoczęciem wlewu podaje się jednorazową dawkę dożylną. Następnie podtrzymuje się wymagane stężenie terapeutyczne, podając lek we wlewie dożylnym ze stałą szybkością. W ten sposób podawana jest np. lidokaina w arytmii komorowej serca. Na Ryc. 3.5 przedstawiono wpływ wielkości dożylnej dawki inicjującej na przebieg zmian stężenia leku w czasie po podaniu we wlewie dożylnym. Z wykresu wynika, że wielkość dawki inicjującej nie ma wpływu na wartość stężenia leku w stanie stacjonarnym.



Ryc. 3.5. Wpływ wielkości dożylnej dawki inicjującej na przebieg zmian stężenia leku we krwi po podaniu we wlewie dożylnym. A – brak dawki inicjującej; B – podanie dawki inicjującej, zapewniającej uzyskanie początkowego stężenia leku równego C_{ss} ; C, D – podanie dawek inicjujących, zapewniających uzyskanie początkowego stężenia leku zbliżonego do C_{ss} .

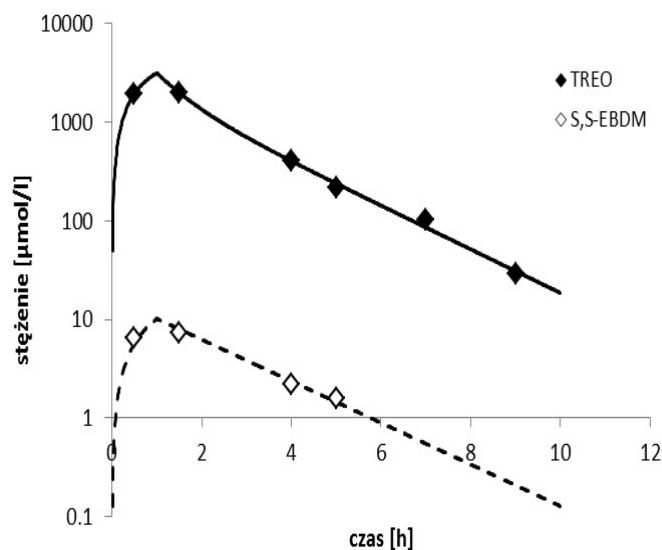
Dla modelu dwukompartimentowego schemat wlewu dożylnego można przedstawić w następujący sposób:



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

$$C_{ss} = \frac{k_0}{Cl_s} = \frac{k_0}{V_c \cdot k_{10}} \quad (3.16)$$

Przykładem leku, którego zmiany stężenia w osoczu po podaniu we wlewie dożylnym najlepiej opisuje otwarty model dwukompartimentowy, 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. 3.6). Znacznie niższe są poziomy drugiego aktywnego epoksytransformeru S,S-DEB.



Ryc. 3.6. Półlogarytmiczny wykres zmian stężenia treosulfanu oraz S,S-EBDM w osoczu pacjenta po 1 h wlewie dożylnym leku w dawce 10 g/m².

3.2. Farmakokinetyka bezmodelowa

Farmakokinetyka bezmodelowa w ostatnich latach cieszy się dużym zainteresowaniem ze względu na możliwość uniknięcia uproszczeń, jakie stosuje się w farmakokinetyce modelowej, jak również trudności z uzyskaniem w warunkach klinicznych dużej liczby próbek krwi niezbędnych do badań, zwłaszcza w modelach wielokompartmentowych. Farmakokinetyka bezmodelowa nie wymaga przyjęcia żadnego konkretnego modelu zachowywania się leku w ustroju i może być stosowana dla wszystkich leków o liniowej farmakokinetyce. W farmakokinetyce bezmodelowej zmiany stężenia leku we krwi uważa się za proces podlegający prawom prawdopodobieństwa i statystyki, a do analizy danych stosuje się teorię momentów statystycznych.

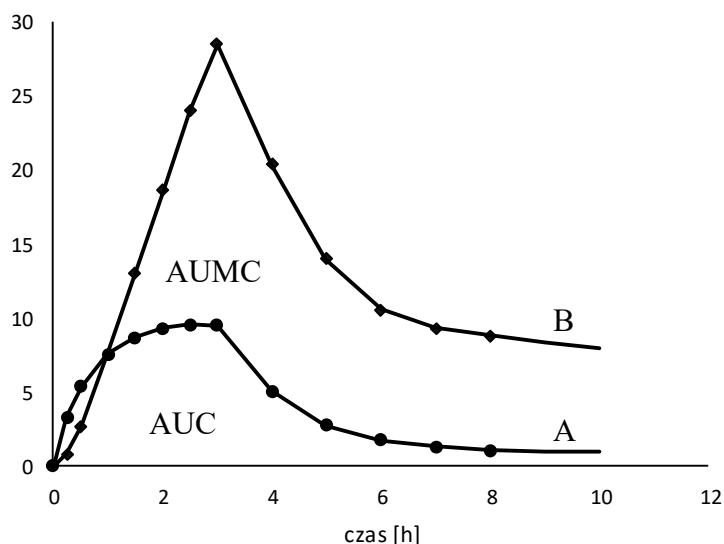
Zerowym momentem jest pole pod krzywą $C = f(t)$:

$$AUC = \int_0^{\infty} C \cdot dt \quad (3.17)$$

Pierwszym momentem jest MRT, czyli średni czas przebywania leku w ustroju (Mean Residence Time):

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC} \quad (3.18)$$

AUMC jest polem pod krzywą $C \cdot t = f(t)$ i zwane jest polem pod pierwszym momentem krzywej (Area Under the first Moment Curve).



Ryc. 3.7. Wykresy zależności $C = f(t)$ (A) oraz $C \cdot t = f(t)$ (B) po podaniu leku we wlewie dożylnym.

MRT jest statystycznym odpowiednikiem biologicznego okresu półtrwania. Dla modelu jednokompartamentowego i procesu pierwszego rzędu oraz jednorazowej dawki dożylniej, MRT jest równy:

$$MRT_{iv} = \frac{1}{k_e} \quad (3.19)$$

W związku z tym:

$$t_{0,5} = \frac{0,693}{k_e} = 0,693 \cdot MRT \quad (3.20)$$

Przez MRT rozumie się czas niezbędny do wyeliminowania 63,2% podanej dawki, co wynika z poniższych obliczeń:

$$\ln C = \ln C_0 - k_e t$$

$$\ln C = \ln 100 - k_e \cdot MRT$$

$$\ln C = 4,6052 - k_e \cdot \frac{1}{k_e}$$

$$\ln C = 3,6052$$

$$C = 36,8\%$$

Oznacza to, że 36,8% podanej dawki leku pozostaje jeszcze do wyeliminowania.

Obliczając średni czas przebywania w ustroju leku podanego we wlewie dożylnym (MRT_{inf}), należy uwzględnić czas trwania wlewu:

$$MRT_{inf} = \frac{t}{2} + \frac{1}{k_e} \quad (3.21)$$

gdzie: t – czas trwania wlewu

W przypadku podania pozanaczyniowego (doustnie, domięśniowo, doodbytniczo, przezskórnie), średni czas przebywania w ustroju pozanaczyniowo podanego leku jest sumą średniego czasu wchłaniania MAT (Mean Absorption Time) i średniego czasu przebywania w ustroju po dożylnym podaniu leku:

$$MRT_{n.iv.} = MAT + MRT_{iv} \quad (3.22)$$

Obliczanie AUC metodą trapezów

Obliczenia większości parametrów farmakokinetycznych w farmakokinetyce bezmodelowej oparte są na AUC, które wyznacza się metodą trapezów. Na podstawie stężeń leku oznaczonych u pacjenta, oblicza się wartość AUC_{0-t} , która jest sumą pól powierzchni pod wykresem ograniczonym poszczególnymi pomiarami stężeń leku w czasie. Poszczególne pola powierzchni mają kształt trapezu, z wyjątkiem pierwszego pola, które ma kształt trójkąta, dlatego do obliczeń można wykorzystać wzór:

$$AUC_{0-t} = \frac{(C_1)}{2} \cdot (t_1) + \frac{(C_1 + C_2)}{2} \cdot (t_2 - t_1) + \dots + \frac{(C_{n-1} + C_n)}{2} \cdot (t_n - t_{n-1}) \quad (3.23)$$

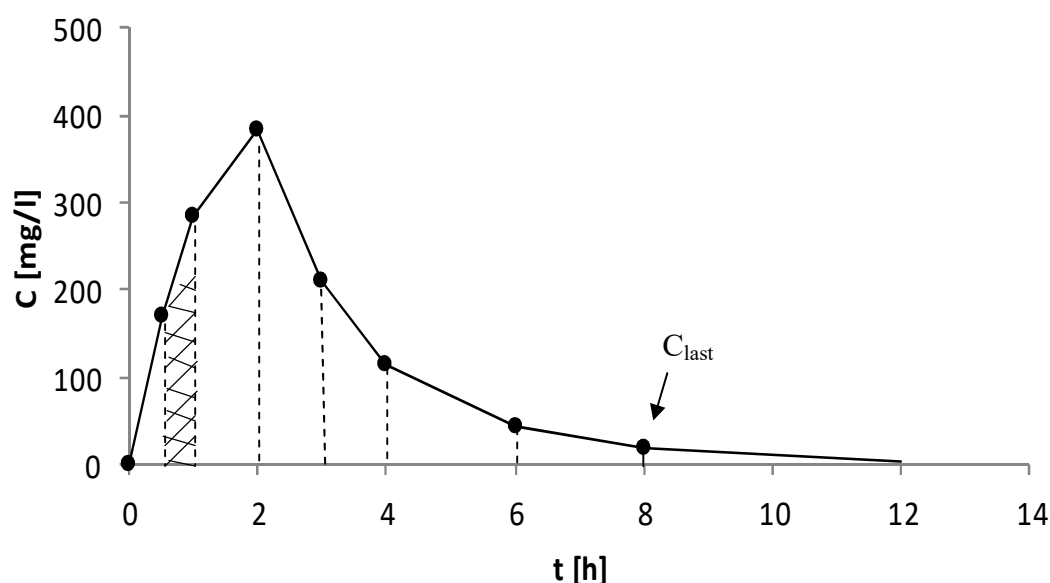
Następnie wyznacza się pole resztkowe $AUC_{t-\infty}$, korzystając z wzoru:

$$AUC_{t-\infty} = \frac{C_{last}}{\lambda} \quad (3.24)$$

gdzie λ jest wartością nachylenia terminalnego liniowego odcinka krzywej $\ln C = f(t)$ w fazie eliminacji leku, C_{last} jest ostatnim zmierzonym stężeniem leku. Wartość λ odpowiada stałej szybkości eliminacji k_e w modelu jednokompartментowym.

Całkowita wartość AUC jest sumą pól:

$$AUC = AUC_{0-t} + AUC_{t-\infty} \quad (3.25)$$



Ryc. 3.8. Wyznaczanie AUC metodą trapezów.

Metodę trapezów można zastosować również do wyznaczania AUMC. Różnica dotyczy głównie pola resztkowego $AUMC_{t-\infty}$, które wyznacza się z wzoru:

$$AUMC_{t-\infty} = \frac{t \cdot C_{last}}{\lambda^*} + \frac{C_{last}}{(\lambda^*)^2} \quad (3.26)$$

gdzie λ^* jest wartością nachylenia terminalnego liniowego odcinka krzywej $\ln(C \cdot t) = f(t)$.

Klirens

Klirens jest ilorazem dawki i zerowego momentu:

$$Cl = \frac{D_{iv}}{AUC} \quad (3.27)$$

Objętość dystrybucji

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym można obliczyć bez znajomości stężenia leku w stanie stacjonarnym, korzystając z wzoru:

$$V_{ss} = Cl \cdot MRT \quad (3.28)$$

Powyższa zależność dla podania dożylnego ma postać:

$$V_{ss} = \frac{D_{iv} \cdot AUMC}{AUC^2} \quad (3.29)$$

Dla wlewu dożylnego należy uwzględnić czas trwania wlewu (t):

$$V_{ss} = \frac{D \cdot AUMC}{AUC^2} - \frac{D \cdot t}{2 \cdot AUC} \quad (3.30)$$

Zamiast D można do powyższego wzoru wstawić $k_0 \cdot t$:

$$V_{ss} = \frac{k_0 \cdot t \cdot AUMC}{AUC^2} - \frac{k_0 \cdot t^2}{2 \cdot AUC} \quad (3.31)$$

Piśmiennictwo:

1. Hermann T.W. *Farmakokinetika. Teoria i praktyka*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
2. Derendorf H., Schäfer H.G., Staab A. (aut). Wyska E. (red). *Farmakokinetika. 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.

CZĘŚĆ PRAKTYCZNA

A. Pacjentowi pediatrycznemu podano 13 g treosulfanu w postaci 2 h wlewu dożylnego przez trzy kolejne dni w ramach terapii kondycjonującej przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Próbki osocza zbierano w trzecim dniu podania leku. Stężenia treosulfanu w próbkach oznaczono zvalidowaną metodą HPLC z detekcją refraktometryczną (HPLC-RID). Wyniki oznaczeń przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Zmiany stężenia treosulfanu w osoczu

czas [h]	stężenie [mg/l]
0,25	285,70
0,5	379,39
1,0	407,48
2	482,48
2,5	192,48
3	135,64
4	102,90
6	40,11
8	18,63

Wykonanie ćwiczenia

1. Przedstaw na wykresach w układzie liniowym i półlogarytmicznym zmiany stężenia leku w osoczu w czasie wykorzystując arkusz Excel.
2. Korzystając z programu **TopFit 2.0** dokonaj wyboru najbardziej poprawnego modelu obliczeń farmakokinetycznych dla danych uzyskanych od pacjenta leczonego treosulfanem.

Instrukcja obsługi programu Topfit

Obliczanie parametrów farmakokinetycznych treosulfanu na podstawie stężeń oznaczonych w osoczu

Analiza kompartmentowa

1. Uruchomić program Topfit. Otwiera się strona MENU SELECTION, a w niej MAIN MENU, z którego należy wybrać opcję 4 – EDIT HEADER. Otwiera się strona HEADER, którą należy opisać, zmieniając okienka tabulatorem, a następnie wcisnąć klawisz F1 (Save).
2. Z MAIN MENU wybrać opcję 5 – EDIT DATA

3. Otwiera się strona FORMULATION DATA. Po wciśnięciu klawisza spacji wybiera się sposób podania leku: Bolus/Infusion.
4. Wcisnąć klawisz F7. Otwiera się strona DOSING TABLE. Przy pomocy spacji należy rozwinąć listę jednostek czasu i podanej dawki i sprawdzić, czy wartości są zgodne z danymi z analizowanego przykładu. W tabelce należy wpisać czas $t = 0$, podaną dawkę leku i czas trwania wlewu. Zatwierdzić klawiszem F1.
5. Wcisnąć klawisz F8. Otwiera się strona DATA SETS, którą należy opisać następująco: Sample matrix (plasma), type of weighting function ($1/y^2$), unit of measurement (mg/l), unit of time (h), a następnie zapisać wciskając klawisz F1.
6. Podwójnie wcisnąć klawisz F8. Do tabeli należy wpisać dane dotyczące stężeń treosulfanu w osoczu wyznaczone w odpowiednich punktach czasowych. Naciskając trzykrotnie F1 wrócić do MAIN MENU.
7. Z MAIN MENU wybrać opcję 8 – ENTER METHODS MENU, a z METHODS MENU opcję 2 – STANDARD COMPARTMENT MODELS.
8. Z SELECT DISPOSITION MODEL należy wybrać opcję 1 – ONE COMPARTMENT.
9. Ze STANDARD COMPARTMENT MODELS należy wybrać opcję 1 – SELECT DATA SETS.
10. Na stronie LIST SELECTION należy zaznaczyć myszą ► z lewej strony przy pozycji 1 i wcisnąć F1.
11. Ze STANDARD COMPARTMENT MODEL wybrać opcję 6 - START ITERATION.
12. Na stronie RESULTS MENU wybrać opcję 2 – VIEW GRAPHICS. Przeanalizować przebieg wykresu z asystentem.
13. Nacisnąć F3 – otwiera się strona GRAPHIC PARAMETERS, na osi y w miejsce „lin” wprowadzić „log” i nacisnąć F1. Przeanalizować przebieg wykresu z asystentem.
14. Po naciśnięciu F10 na ekranie pojawi się RESULTS MENU, z którego należy wybrać opcję 1 – VIEW RESULTS.
15. Otwiera się strona LIST SELECTION. Za pomocą klawisza enter zaznaczyć: Residuals, Parameters eigenvalues and coefficients oraz Statistical tests on model. Wcisnąć F1.
16. Przepisać wartości parametrów farmakokinetycznych i testów statystycznych.
17. Wciskając F10, wrócić do MAIN MENU.
18. Powtórzyć procedurę opisaną w punktach 7 – 15 wybierając model dwukompartментowy.

Przedyskutować dopasowanie danych doświadczalnych do wykresów w modelu jedno- i dwukompartментowym i porównać wartości testów statystycznych. Zdecydować, który model jest bardziej odpowiedni do danych uzyskanych od pacjenta leczonego treosulfanem.

Analiza bezmodelowa

19. Z MAIN MENU wybrać opcję 8 – ENTER METHODS MENU, a z METHODS MENU opcję 1 – Non-compartmental analysis.
20. Na stronie LIST SELECTION należy wcisnąć klawisz F5.

21. Na stronie **Select maximum** należy dwukrotnie użyć klawisza F1 aby zaznaczyć C_{maks} i wcisnąć klawisz F10.
22. Na stronie **Half-life determination** należy użyć klawisza F1, aby zaznaczyć punkty, które nie zostaną wykorzystane do wyznaczenia biologicznego okresu półtrwania, a następnie dwukrotnie wcisnąć klawisz F10.
23. Na stronie **AUC upper bond selection** wcisnąć F1.
24. Na stronie LIST SELECTION, **AUC calculation using:** należy wcisnąć F1.
25. Na stronie LIST SELECTION, **AUC extrapolating using:** wcisnąć F1.
26. Na stronie **Select interval for AUD:** należy dwukrotnie wcisnąć F1, następnie F10.
27. Przepisać wartości parametrów farmakokinetycznych i porównać je z wartościami obliczonymi z uwzględnieniem modelu dwukompartamentowego.

B. Komputerowa symulacja wlewu dożylnego

Celem ćwiczenia jest zbadanie zależności między parametrami farmakokinetycznymi podczas wlewu dożylnego, jak również po jego zakończeniu w modelu jednokompartamentowym.

1. Uruchomić arkusz Excel „Wlew dożylny – symulacja”
2. Na ekranie widoczne są wyjściowe wartości parametrów farmakokinetycznych oraz wykres zależności $C=f(t)$ uzyskany na podstawie tych wartości:

szybkość wlewu $k_0 = 200$ [mg/h]

objętość dystrybucji $V_d = 20$ [l]

czas trwania wlewu $T = 6$ [h]

stała szybkości eliminacji $k = 0,8$ [h^{-1}]

Sprawdzić, czy dla podanego czasu trwania wlewu zostanie osiągnięty stan stacjonarny.

3. Zmienić jeden z parametrów w następujący sposób:
 - objętość dystrybucji V_d : 10 a następnie 40 l
 - stała szybkości eliminacji k : 0.4 a następnie 1.6 h^{-1}
 - szybkość wlewu k_0 : 100 a następnie 400 mg/h
 - czas trwania wlewu T : 3 a następnie 12 h

Uwaga: zawsze zmieniony powinien być tylko 1 parametr.

Zinterpretować uzyskane wykresy, wpisać uwagi i wnioski.

Pytania.

1. Czy zmiana szybkości podawania leku we wlewie dożylnym wpłynie na stężenie stacjonarne oraz czas niezbędny do jego osiągnięcia?
2. Jak zmieni się stężenie stacjonarne leku (przy niezmienionej szybkości wlewu) u chorego, u którego stwierdzono nieprawidłową czynność nerek i/lub wątroby? Czy stan chorobowy wpłynie na czas konieczny do osiągnięcia C_{ss} ?
3. Jakie korzyści wynikają z zastosowania założeń farmakokinetyki bezmodelowej do interpretacji wyników i obliczeń parametrów farmakokinetycznych?
4. Czy wartość MRT obliczona po doustnie podanym leku zależy od dawki i biodostępności leku?