

Verifikácia trojzložkového modelu farmakokinetiky

Filip Gučmann, Doc. RNDr. Ľubomír Marko, PhD.*

Katedra matematiky, Fakulta elektrotechniky a informatiky,

Slovenská technická univerzita, Ilkovičova 3, 812 19 Bratislava, Slovenská republika

E-mail: filip.gucmann@gmail.com

Abstrakt

Práca je zameraná na verifikáciu všeobecného trojzložkového difúzneho modelu popisujúceho mechanizmus pôsobenia liekov v ľudskom tele. Model zjednodušuje ľudské telo na tri zložky: svalstvo, krv a tkanivo. Skúma časové závislosti koncentrácií účinnej látky v týchto zložkách a je reprezentovaný lineárnym homogénnym systémom troch diferenciálnych rovníc prvého rádu. Cieľom je vyriešiť predložený model s rôznymi začiatkovými podmienkami, poukázať na vplyv funkčného stavu obličiek, simulovať pravidelné podávanie aktívnej látky a porovnať s výsledkami platnými pre dvojzložkový model: krv – tkanivo.

1. Úvod, základné pojmy

Farmakokinetika je jednou zo súčastí lekárskej vednej disciplíny s názvom Farmakológia zameranej na štúdium liečiv a ich využiti pri konzervatívnej liečbe. Zaoberá sa štúdiom priebehu koncentrácie liečiva a jeho metabolitov v čase.

Rozlišuje nasledovné fázy:

- Absorpcia (vstrebávanie) – v závislosti na fyzikálno-chemickej povahe látky (ďalej l.), liekovej forme, spôsobe podania a.i.
- Distribúcia – transport liečiva do tkanív, prestup cez biologické bariéry
- Metabolizmus, tiež biotransformácia. Vedie buď k inaktivácii liečiva alebo naopak k tvorbe aktívnej formy.
- Eliminácia (exkrécia, vylúčenie) – moč, žlč, stolica, pot atď.

Farmakokinetické parametre (f.p.)

- Distribučný objem V_d – vyjadruje vzťah množstva farmaka k jeho plazmatickej koncentrácii. Znamená objem tekutiny, v ktorom by sa liečivo muselo rozpustiť, aby dosiahlo rovnakú koncentráciu ako v plazme.

- Clearance (klírens, Cl) – predstavuje objem plazmy, ktorý sa očistil od danej látky za jednotku času.
- Biologický polčas eliminácie $t_{1/2}$ – sekundárny f. p. odvodený od V_d a Cl . Udáva čas, za ktorý poklesne plazmatická koncentrácia farmaka na 50%. Intravenózne (i. v.) aj perorálne (p. o.) podané liečivo má rovnakú hodnotu $t_{1/2}$, po dosiahnutí systémovej cirkulácie.

Xenobiotikum

Je označenie pre cudzorodú, telu nevlastnú látku. Môže mať pozitívny alebo negatívny účinok. Radíme sem liečivá, drogy, rastlinné a živočíšne extrakty a i.

Biologická dostupnosť (bioavailability, BD)

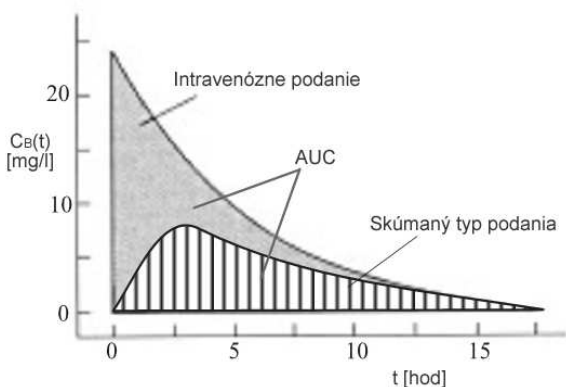
Je to údaj vyjadrujúci percento podanej dávky, ktoré je využité organizmom. BD ovplyvňuje najmä vstrebateľnosť látky, degradácia látky ešte pred jej vstrebaním, lieková forma a pri p. o. podaní aj tzv. efekt prvého prechodu pečeno (first-pass effect), ktorý často podstatným spôsobom zníži množstvo podanej látky v krvi. BD sa vzťahuje k i. v. podaniu liečiva a pri tomto spôsobe je považovaná $BD = 1$ (100%).

Akýkoľvek iný spôsob podania má BD vždy nižšiu ako 1, resp. 100%. Pre účely zistenia BD sa stanovuje plocha pod koncentračnou krivkou (area under curve, AUC), ktorá vyjadruje časový priebeh koncentrácie podaného liečiva danou formou v krvnej plazme. AUC je plocha vymedzená krivkou koncentrácie závislou od času v časovom intervale od podania liečiva ($t = 0h$) extrapolovaná do nekonečna pre jednorazové podanie lieku (Obr. 1) príp. v časovom intervale medzi dvoma dávkami pri opakovanom podaní liečiva (Obr. 2)

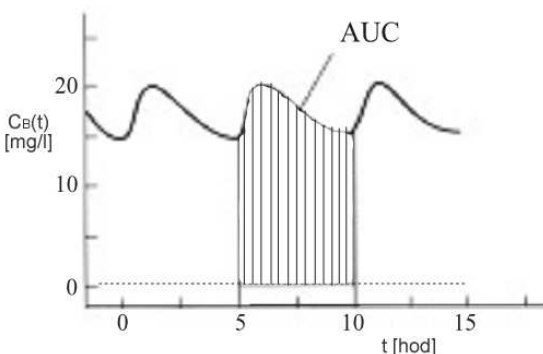
Absolútna BD sa vypočíta ako pomer plochy pod krivkou pri skúmanej forme podania ku vzťažnej ploche pod krivkou pri i. v. podaní rovnakej dávky.

$$BD_{ABS} = \frac{AUC_{TEST}}{AUC_{I.V.}} (*100\%) \quad (1)$$

* Vedúci práce



Obr. 1. AUC pri jednorazovom podaní liečiva



Obr. 2. AUC pri pravidelnom podávaní liečiva

2. Predstavenie modelu

Predmetom nášho skúmania budú časové závislosti koncentrácií xenobiotika po intramuskulárnej, vnúrosvalovej (ďalej i. m.) injekcii. Zavedieme trojsystémový difúzny model (ďalej TSM) farmakokinetiky, v ktorom budeme uvažovať ľudské telo ako systém pozostávajúci z troch častí – svaly, krv a tkanivo (Obr. 3), pričom každý z týchto subsystémov bude reprezentovaný svojimi špecifickými konštantami. Model je postavený na fyzikálnych princípoch popisovaných 1. a 2. Fickovým zákonom (rýchlosť difúzie je určená množstvom látky, ktoré predifunduje za jednotku času cez jednotku plochy a je priamo úmerná koncentračnému spádu) [6] a javom zvaným osmóza (kompenzácia koncentračného gradientu dvoch roztokov oddelených polopriepustnou membránou) [7].

2.1. Trojzložkový model (TSM)

Samotný model predstavuje lineárny homogénny systém troch diferenciálnych rovníc (LHSDR). Skúma odozvu organizmu na i. m. podanie xenobiotika.

$$\frac{dC_M}{dt} = -k_4(C_M - C_B) \quad (2)$$

$$\frac{dC_B}{dt} = -(k_1 + k_3 + k_5)C_B + k_1C_T + k_5C_M \quad (3)$$

$$\frac{dC_T}{dt} = k_2(C_B - C_T) \quad (4)$$

Kde $C_M = C_M(t)$, $C_B = C_B(t)$, $C_T = C_T(t)$

2.2. Globálne premenné modelu a ich závislosti

t – čas uplynutý od počiatkovej invázie cudzorodej látky do organizmu, rozmer: hodina

T – perióda podávania látky pri opakovanej expozícii, rozmer: hodina

$C_M(t)$ – čas. závislosť l. v svalstve (mg/l)

$C_B(t)$ – čas. závislosť l. v krvi (mg/l)

$C_T(t)$ – čas. závislosť l. v tkanive (mg/l)

2.3 Špecifické parametre modelu

$k_1 = 0,17$ - parameter difúzie (PD) l. z krvi do tkaniva

$V_B = 2,1$ - objem krvi (l)

$V_T = 1,3$ - objem tkaniva (l)

$k_2 = k_1 * \frac{V_B}{V_T} = 0,275$ - PD l. z tkaniva do krvi

$k_3 = 0,03$ - parameter eliminácie l. cez obličky

$k_4 = 1,5$ - PD l. zo svalstva do krvi

$V_M = 0,25$ - objem injekčnej striekačky/svalu (l)

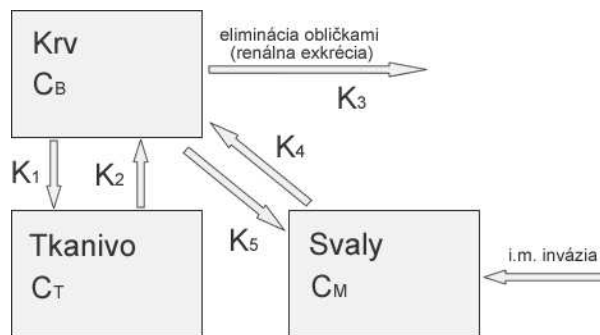
$k_5 = k_4 * \frac{V_M}{V_B} = 0,179$ - PD l. z krvi do svalstva

2.4 Začiatkové podmienky (ZP)

$$C_M(0) = 1000 \quad (5)$$

$$C_B(0) = 0$$

$$C_T(0) = 0$$



Obr. 3. Bloková schéma skúmaného difúzneho modelu

2.5. Dvojzložkový model (DZM)

Budeme porovnávať výsledky získané prostredníctvom TZM a DZM, takže si v jednoduchosti popíšeme aj tento model. Je reprezentovaný lineárnym homogénnym systémom dvoch diferenciálnych rovníc prvého rádu. Skúma odozvu organizmu na i. v. podanie xenobiotika.

$$\frac{dC_B}{dt} = -(k_1 + k_3)C_B + k_1 C_T \quad (6)$$

$$\frac{dC_T}{dt} = k_2(C_B - C_T) \quad (7)$$

Pre ktorý platí:

t – čas uplynutý od počiatkovej invázie

$C_B(t)$ – čas. závislosť l. v krvi (mg/l)

$C_T(t)$ – čas. závislosť l. v tkanive (mg/l)

k_1 – PD l. z krvi do tkaniva

V_B – objem krvi (l)

V_T – objem tkaniva (l)

$k_2 = k_1 * \frac{V_B}{V_T}$ – PD l. z tkaniva do krvi

k_3 – parameter eliminácie l. cez obličky

3. Riešenia

3.1. Všeobecné riešenie

Využitím známych analytických metód [1] nebolo možné nájsť všeobecné riešenie, nakoľko charakteristickú rovnicu LHSDR tvorí polynóm tretieho stupňa so všetkými koeficientmi, ktorého riešenie je netriviálne. Preto bol na získanie vlastných čísel $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ použitý softvér Mathematica 6.0.1.0. Pri ďalšom postupe sa však zistilo, že riešenie systému je rovnako netriviálne ako v prípade charakteristickej rovnice, preto bol program Mathematica použitý okrem vytvárania grafických interpretácií skúmaných závislostí aj na samotné numerické riešenie TZM.

3.2. Riešenie pre zadané ZP

Pre počiatkové podmienky (5) riešime začiatkovú úlohu

$$\frac{dC_M}{dt} = -1,5(C_M - C_B) \quad (8)$$

$$\frac{dC_B}{dt} = -0,419C_B + 0,17C_T + 0,179C_M \quad (9)$$

$$\frac{dC_T}{dt} = 0,275(C_B - C_T) \quad (10)$$

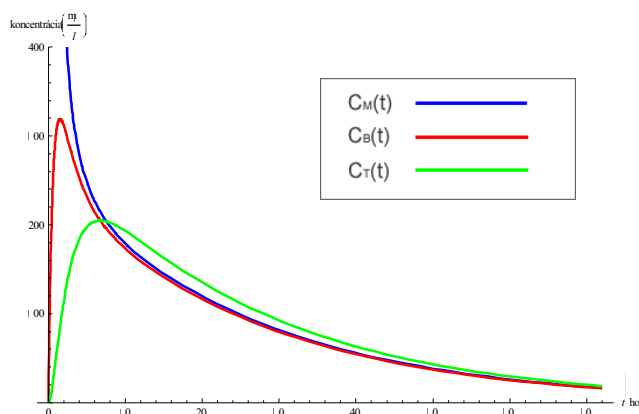
Z ktorej dostávame riešenie:

$$C_M(t) = (3412.48 e^{-1.712t} + 331.679 e^{-0.443t} + 255.84 e^{-0.038t})$$

$$C_B(t) = (-483.122 e^{-1.712t} + 233.769 e^{-0.443t} + 249.353 e^{-0.038t})$$

$$C_T(t) = (92.2782 e^{-1.712t} - 381.713 e^{-0.443t} + 289.435 e^{-0.038t})$$

A grafické vyjadrenie:



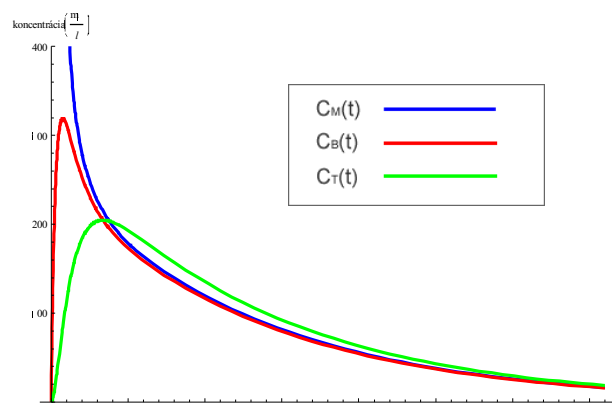
Graf 1. Časové závislosti jednotlivých koncentrácií v horizonte 72 hodín. Maximálna koncentrácia v krvi C_B max nastáva v čase $t = 1,514h$ a v tkanive C_T max v čase $t = 6,748h$ od podania.

Z riešenia DZM vyplýva, že maximálna koncentrácia l. v tkanive C_T max nastáva pri tomto modeli už po $t = 6,037h$ od podania.

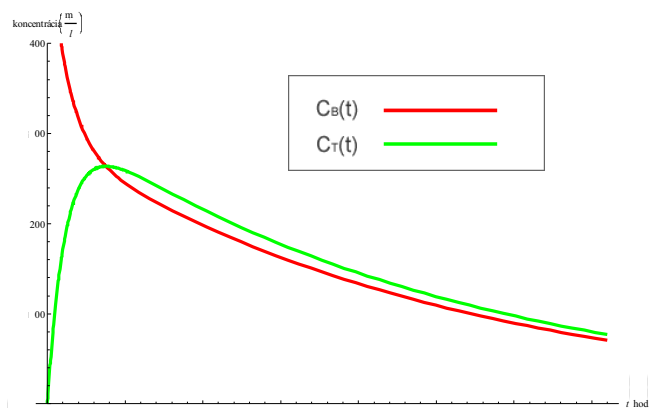
3.3. Verifikácia TZM a DZM pre rôzne funkcie obličiek

Skúmame ako sa budú správať koncentrácie v jednotlivých zložkách systému pri normálnej a zníženej funkcii obličiek (znižovanie parametra k_3) a čo nastane ak ich plne znefunkčnime ($k_3 = 0$) Riešime začiatkové úlohy $\{(2),(3),(4)\}$ s rôznymi koeficientmi k_3 spolu so ZP (5).

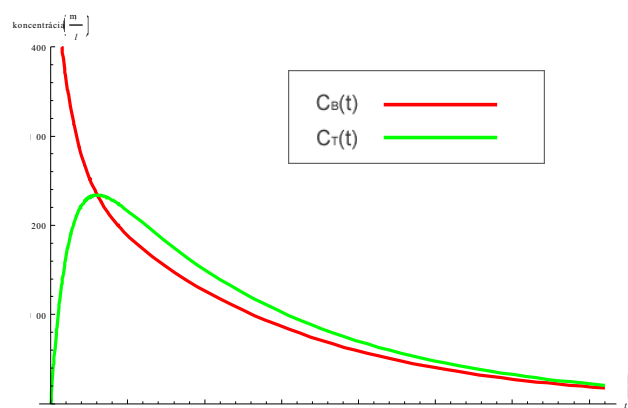
3.3.1. Subjekt so zdravými obličkami



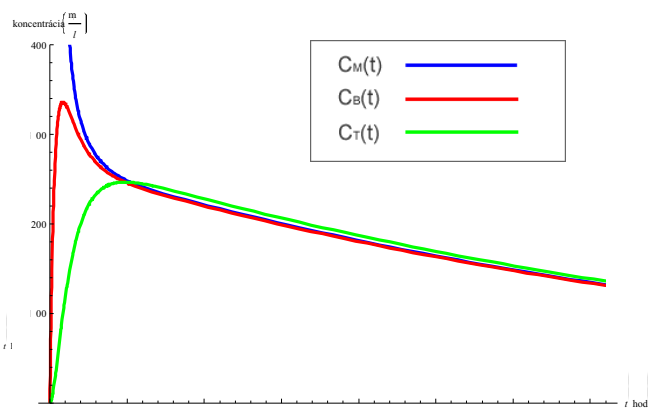
Graf 2. Časové závislosti koncentrácií pre TZM u zdravého pacienta $k_3 = 0,07$



Graf 5. Časové závislosti koncentrácií pre DZM u pacienta s mierne zníženou mierou činnosti obličiek $k_3 = 0,035$

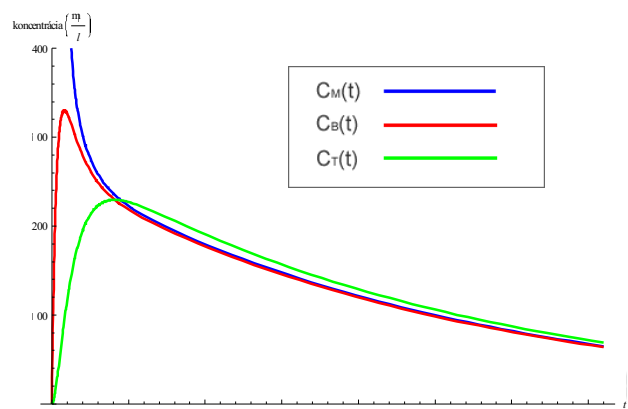


Graf 3. Časové závislosti koncentrácií pre DZM u zdravého pacienta $k_3 = 0,07$

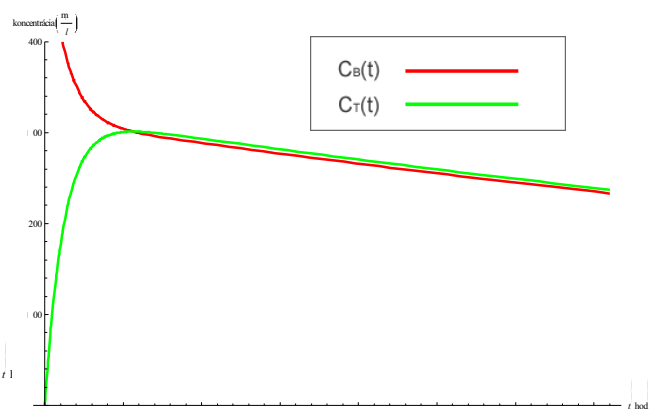


Graf 6. Časové závislosti koncentrácií pre TZM u pacienta s výrazne potlačenou mierou činnosti obličiek $k_3 = 0,007$

3.3.2. Subjekt s mierne zníženou mierou činnosti obličiek

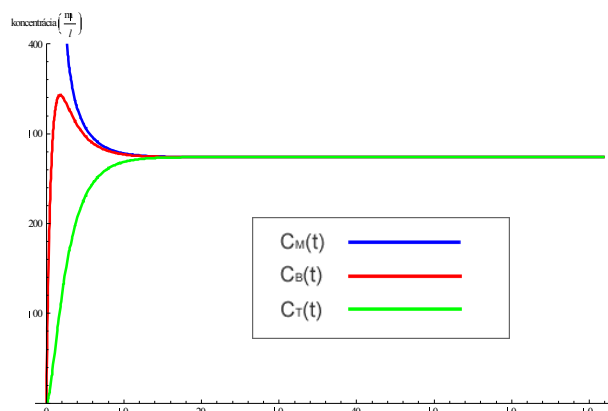


Graf 4. Časové závislosti koncentrácií pre TZM u pacienta s mierne zníženou mierou činnosti obličiek $k_3 = 0,035$

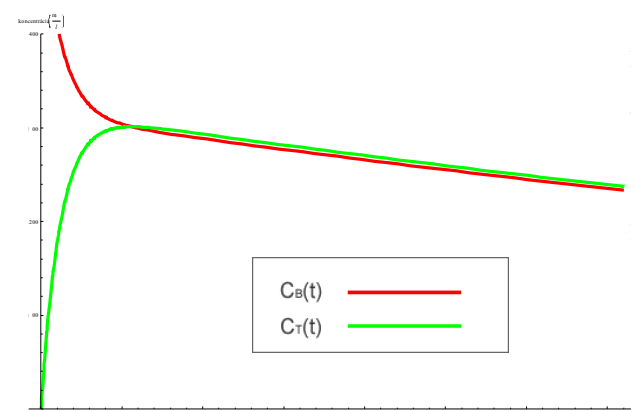


Graf 7. Časové závislosti koncentrácií pre DZM u pacienta s výrazne potlačenou mierou činnosti obličiek $k_3 = 0,007$

3.3.4. Subjekt s plne nefunkčnými obličkami



Graf 8. Časové závislosti koncentrácií pre TzM u pacienta s nefunkčnými obličkami $k_3 = 0$



Graf 9. Časové závislosti koncentrácií pre DZM u pacienta s nefunkčnými obličkami $k_3 = 0$

3.4. Dôsledky

Grafy 2 – 9 nám potvrdzujú, nezastupiteľnú úlohu obličiek pri eliminácii cudzorodých l. v organizme. Ich úloha spočíva v neustálom kontinuálnom odbúravaní týchto l. z tela. Rýchlosť odbúravania je závislá od fyziologického stavu tohto párového orgánu. Najvýznamnejšie je táto vlastnosť pozorovateľná pri ich nulovej činnosti, grafy 8 a 9, keď koncentrácie jednotlivých zložiek modelu sú po určitom čase rovnaké, konštantné a nenulové. Generalizácia spôsobí, že táto okrajová podmienka popiera život takéhoto organizmu z dlhodobého hľadiska. Znamenalo by to, že akákoľvek látka by sa do takého organizmu dostala, by v ňom natrvalo zostala. V tomto prípade aj zapôsobenie bežných látok, prírodných, toxínov alebo farmák malo fatálne následky. Po čase, keď by koncentrácia takejto látky vystúpila nad kritickú hladinu, by nutne nastala nezvratná intoxikácia nasledovaná smrťou, bez možnosti zakročiť podaním „protilátky“, pretože táto by mala v podstate presne rovnaký efekt. Z týchto vypočítaných javov vyplýva, že pri ochoreniach obličiek je nutné s týmto faktom rátať a prispôbiť dávkovanie s ohľadom na druh

a závažnosť ich poškodenia, aby nedošlo k intoxikácii pacienta a skomplikovaniu jeho zdravotného stavu.

4. Pravidelné podávanie xenobiotík

Pri niektorých druhoch ochorení (ak uvažujeme medicínsku aplikáciu) je potrebné udržanie účinnej hladiny liečiva v organizme dlhšiu časovú periódu, ako je doba jeho obehu telom. Príkladom sú antibiotiká, od ktorých je požadované, aby boli organizmu dostupné počas celej doby liečby, pokiaľ sa neočistí od škodlivých baktérií. Toto sa nedá riešiť dostatočne vysokým jednorazovým podaním, pretože by nastala enormná miera rizika intoxikácie subjektu. Preto zavedieme termín Terapeutické okno a zvolíme v čase pravidelné podávanie menších dávok zvoleného liečiva.

Terapeutické okno

Je to rozdiel medzi minimálnou terapeutickou a minimálnou toxickou (maximálnou terapeutickou) koncentráciou liečiva v krvnej plazme, t.j. udáva interval, koncentrácií, v ktorom liečivo spoľahlivo účinkuje bez nebezpečenstva predávkovania.

4.1. realizácia pre TzM

Budeme riešiť začiatočné úlohy $\{(2),(3),(4)\}$ pre rôzne hodnoty ZP a rôzne skúmané časové intervaly. Pri nulej iterácii budeme uvažovať začiatočné podmienky (5) a časový interval $\langle 0, T \rangle$; $T = 24h$. Pri každej ďalšej iterácii uvažujeme ZP získané z predošlej takým spôsobom, že

$$C_M(kT) = 1000 + C_M(kT) \quad (11)$$

$$C_B(kT) = C_B(kT)$$

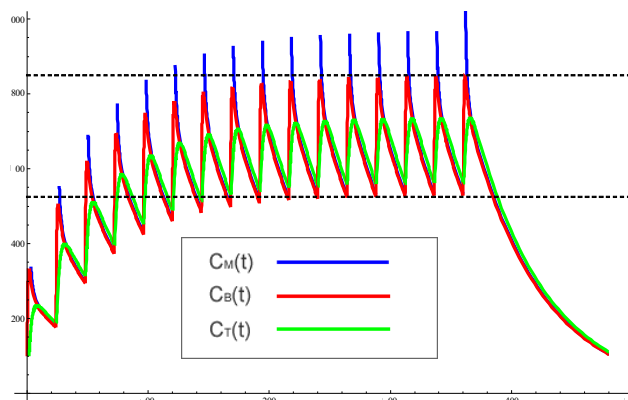
$$C_T(kT) = C_T(kT)$$

$$A \text{ časový interval } \langle kT, (k+1)T \rangle \quad (12)$$

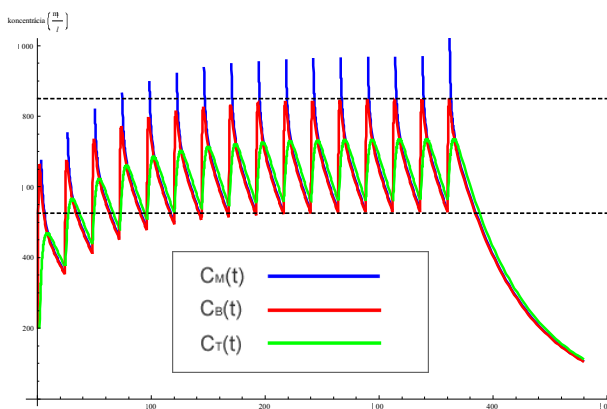
Kde $k = 1, 2, 3, \dots, n$ a predstavuje číslo aktuálnej iterácie. Takýto postup je nutný, pretože ak chceme to tela pacienta injektovať ďalšiu dávku l., je potrebné pri skúmaní koncentrácií v zložkách modelu uvažovať reziduálnu koncentráciu v týchto zložkách z predošlého podania v predchádzajúcom časovom intervale. Výsledok zobrazíme v celom časovom intervale trvania konzervatívnej terapie.

Časový interval bol vybraný s ohľadom na čo možno najlepšiu reflexiu reálnej klinickej praxe, kedy sa i. m. podanie najčastejšie aplikuje práve s periódou 24 hodín. Skracovanie a predlžovanie tohto intervalu má za následok väčšie fluktuácie (pri predĺžení) koncentrácií medzi počiatkom a koncom zvoleného časového rozmedzia, čoho priamym dôsledkom je rozšírenie terapeutického okna a v konečnom dôsledku vyššia záťaž organizmu skúmaného subjektu.

Rýchlejší nástup a stabilizáciu koncentrácií v zvolenom terapeutickom okne je možné dosiahnuť podaním zvýšenej prvej dávky oproti ostatným (Graf 11).



Graf 10. Časové závislosti koncentrácií TZM pri pravidelnom podávaní, $T = 24h$, prvá dávka = 1000 mg/l, každá ďalšia = 1000 mg/l



Graf 11. Časové závislosti koncentrácií TZM pri pravidelnom podávaní, $T = 24h$, prvá dávka = 2000 mg/l, každá ďalšia = 1000 mg/l

5. Biologická dostupnosť

Ako už bolo spomenuté, BD je pojem udávajúci percento využitia injektovanej látky. Vzhľadom k tomu, že pri farmakoterapii je najdôležitejšie z hľadiska účinnosti transportovať danú látku do krvi, jedná sa o pomer AUC v krvnej plazme pri skúmanom type podania ku i. v. podaniu (1), (Obr. 1, Obr. 2). My budeme vzhľadom k použitému modelu (TZM) pozorovať BD pri jednorazovom i. m. podaní.

5.1. AUC pri i. v. podaní i.

Riešime nevlastný integrál

$$AUC_{IV} = \lim_{a \rightarrow \infty} \left(\int_0^a C_{BIV}(t) dt \right) \quad (13)$$

Kde

$$C_{BIV}(t) = (268.989 e^{-0.444t} + 271.552 e^{-0.038t}) \quad [2]$$

Potom $AUC_{IV} = 7722.01$

5.2. AUC pri i. m. podaní i.

Riešime nevlastný integrál s jediným kritickým bodom

$$AUC_{IM} = \lim_{a \rightarrow \infty} \left(\int_0^a C_{BIM}(t) dt \right) \quad (14)$$

Kde

$$C_{BIM}(t) = (-483.122 e^{-1.712t} + 233.769 e^{-0.443t} + 249.353 e^{-0.038t})$$

[riešenie {(8),(9),(10)}]

Potom $AUC_{IM} = 6802.72$

5.3. BD pri i. m. podaní

Biologickú dostupnosť pri i. m. podaní potom vyjadríme podľa vzťahu (1)

$$BD_{IM} = \frac{7722.01}{6802.72} = 0.88095 \text{ resp. } 88.095\%$$

6. Zhodnotenie

Vďaka získaným výsledkom môžeme skonštatovať, že predložený trojzložkový model spĺňa základné charakteristiky, ktoré sme od neho očakávali, koncentrácie i. v jednotlivých zložkách po dosiahnutí svojho maxima v čase klesajú a asymptoticky sa blížia k nule a rýchlosť tohto približovania je závislá od funkčnosti obličiek. Ďalej môžeme konštatovať, že pre udržanie požadovaného terapeutického okna je potrebné i. podávať pravidelne a taktiež, že BD pri i. m. podaní je nižšia ako pri i. v. (približne 88%). Tieto výsledky môžeme považovať za korektné nakoľko odrážajú reálne medicínske pozorovania. Čo sa však dá vytknúť je čas dosahovania maxim koncentrácií $C_B \text{ max}$ a $C_T \text{ max}$, ktorý je nezávislý od výšky podanej dávky.

A pri presnejších simuláciách je nutné s týmto faktom rátať.

7. Odkazy na literatúru

- [1] Bock I., Marko E., Diferenciálne rovnice, STU B A, 1993
- [2] Gašperik P., Farmakokinetika, švoč 2004
- [3] Volny.cz. Matemat. popis farmakokinin. procesů [online]. www.volny.cz/kruhsest/skripta2.pdf
- [4] Wikipedia. Farmakokinetika [online]. <http://cs.wikipedia.org/wiki/Farmakokinetika>
- [5] Bratislavský spolok medikov. Farmakokinetika [online]. <http://www.fmed.uniba.sk/index.php?id=3617>
- [6] Wikipedia. Fick's law of diffusion [online]. http://en.wikipedia.org/wiki/Fick%27s_law_of_diffusion
- [7] Wikipedia. Osmosis [online]. <http://en.wikipedia.org/wiki/Osmosis>