G2 Farmakokinetikk og doseringsprinsipper

Publisert: 27.05.2013
Sist endret: 05.2015
Olav Spigset

Innhold

Generelt

Farmakokinetikk beskriver sammenhengen mellom dose og konsentrasjon i kroppen (plasma og vev) som et resultat av opptak (absorpsjon), fordeling (distribusjon), nedbrytning (metabolisme) og utskillelse (ekskresjon). De to sistnevnte kalles gjerne med en fellesbetegnelse eliminasjon. Den farmakologiske effekten av et legemiddel er en funksjon av konsentrasjonen på virkningsstedet, og er vanligvis best relatert til fri (ubundet) konsentrasjon i vannfasen her. I disse tilfellene er det en langt bedre korrelasjon mellom legemiddelkonsentrasjon i plasma og effekt enn mellom dose og effekt. For enkelte legemidler er den farmakologiske effekten avhengig av andre faktorer i tillegg, så som tid etter start av behandling og cellulære adaptasjons-, resistens- eller toleransemekanismer (se Farmakodynamikk (G1)), og effekten er derfor ikke i like stor grad korrelert til plasmakonsentrasjonen av legemidlet.

Doseringen kan beregnes når man har kunnskap om et legemiddels biotilgjengelighet, fordeling og eliminasjon, og hvilke konsentrasjoner som trengs for å gi ønsket effekt. Forandring i farmakokinetiske prosesser ved sykdom, genetisk betingede varianter eller miljøpåvirkning kan nødvendiggjøre justering av doseringsopplegget. Kunnskap om farmakokinetikk er derfor, sammen med serumkonsentrasjonsmålinger, et nyttig verktøy for å forstå og forebygge uventede variasjoner i legemiddelrespons hos det enkelte individ og mellom ulike individer.

Absorpsjon

Absorpsjonen av et legemiddel er avhengig av stoffets molekylvekt, lipidløselighet og ioniseringsgrad, og av absorpsjonsstedets egenskaper (areal, blodgjennomstrømning og ev. forekomst av spesialiserte transportmekanismer). Når et legemiddel gis intravaskulært, unngår man variasjon knyttet til absorpsjon.

Absorpsjon og biotilgjengelighet etter peroralt inntak. Tynntarmen er det viktigste absorpsjonsstedet for de fleste legemidler pga. stor overflate og lang kontakttid. Forsinket ventrikkeltømming gir økt latenstid før absorpsjonen kommer i gang, og langsom ventrikkeltømming gir langsom absorpsjon. Rask tarmpassasje eller diaré kan i noen tilfeller forkorte kontakttiden og redusere mengden legemiddel absorbert.

Legemidler gitt peroralt vil i varierende grad nå systemkretsløpet, siden det finnes ulike prosesser på veien fra tarmen som kan begrense opptaket eller bryte ned legemidlet underveis. Legemidler kan være ustabile i ventrikkel/tarm eller omdannes av bakteriefloraen i tarmen. Metabolisme kan skje i slimhinnen i tarmen, i portåreblodet og i leveren under den første passasjen gjennom portårekretsløp og lever (førstepassasjeeffekt). Hele legemiddelmengden passerer leveren og vil være utsatt for førstepassasjemetabolisme etter absorpsjon fra ventrikkel, tynn- og tykktarm samt øvre 2/3 av rektum. Dersom leveren har stor metabolismekapasitet for et gitt legemiddel, vil en stor andel bli metabolisert før det når systemkretsløpet (morfin, metoprolol). Når førstepassasjemetabolisme fører til inaktivering av et legemiddel, må den perorale dosen være betydelig høyere enn den parenterale for å få samme effekt. Noen ganger kan en aktivering av legemidlet finne sted fra inaktiv substans (prodrugs som simvastatin, enalapril, kodein m.fl.), ev. kan det dannes metabolitter med lignende eller ulik aktivitet sammenlignet med modersubstansen (amitriptylin til nortriptylin, morfin til morfin-6-glukuronid, diazepam til desmetyldiazepam m.fl.).

Absorpsjon fra munnhulen (resoribletter, sublingvaltabletter). Legemidler gitt på denne måten passerer rett over i systemkretsløpet og unnslipper førstepassasjemetabolisme. Denne administrasjonsmåten er egnet hvis man ønsker meget rask effekt og/eller legemidlet har meget høy eller variabel førstepassasjeeffekt (glyseroltrinitrat, buprenorfin).

Rektal applikasjon er aktuelt ved kvalme og brekninger (f.eks. ved migreneanfall) og ved feber og kramper hos barn (paracetamol, diazepam).

Absorpsjon gjennom huden kan utnyttes for enkelte legemidler (plaster, salve), men vil til en viss grad kunne variere med hudtemperatur (gjennomblødning) og fuktighet, noe som kan gi varierende effekt (glyseroltrinitrat-, skopolamin-, fentanyl-, nikotinplaster).

Absorpsjon etter subkutan eller intramuskulær injeksjon. Løseligheten av legemidlet og den regionale blodstrømmen er bestemmende for absorpsjonshastigheten. Økt blodstrøm i muskel eller underhud, f.eks. ved fysisk aktivitet, kan gi større absorpsjonshastighet enn i hvile. Lav regional blodstrøm, f.eks. ved hjertesvikt, sjokk eller hypotermi, kan redusere absorpsjonshastigheten og bidra til langsomt innsettende effekt. Hvis sirkulasjonen deretter bedres, kan absorpsjonshastigheten øke, og injisert legemiddel kan gi en plutselig og uventet sterk effekt. Ved dårlig sirkulasjon oppnås derfor langt sikrere effekt ved intravenøs injeksjon enn ved intramuskulær/subkutan injeksjon.

Intramuskulære depotpreparater forutsettes å avgi legemidlet gradvis over dager til uker, men som oftest avgis mest de første dagene etter injeksjonen. Konsentrasjonsavhengige bivirkninger (f.eks. ekstrapyramidale bivirkninger av antipsykotika i depotformuleringer) sees derfor hyppigst i denne perioden.

Distribusjon

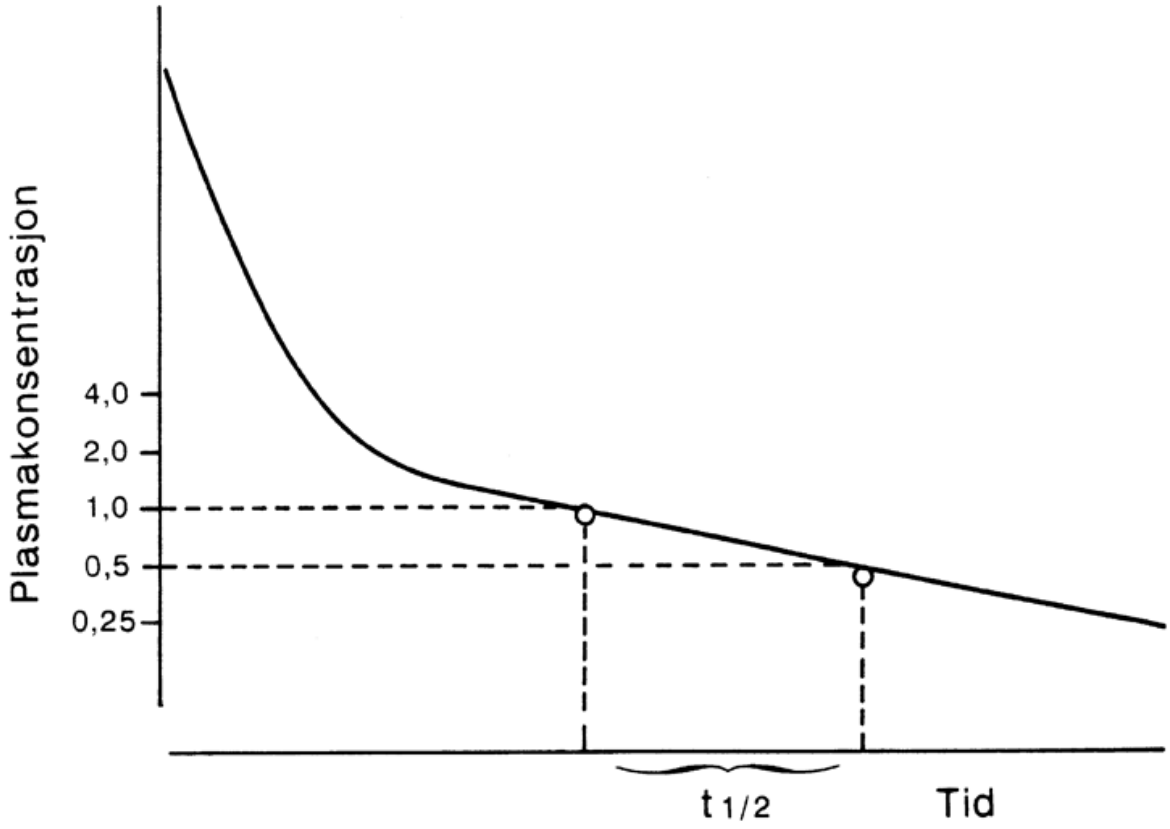
Distribusjon (fordeling) av legemidler karakteriseres både ved den hastigheten som legemidler transporteres fra blodbanen til vev med, og den fordelingen som finnes mellom ulike vev ved fordelingslikevekt. For enkelte legemidler skjer fordelingen så raskt at det tilsynelatende er fordelingslikevekt hele tiden. For de fleste legemidler sees en fordelingsfase etter absorpsjon før det inntrer fordelingslikevekt, se …. I sistnevnte tilfelle vil det oppnådde maksimalnivå i plasmakonsentrasjonen etter dosering falle raskt i begynnelsen, fordi legemidlet da fordeles fra blodbanen og ut til vev (distribusjonsfase) samtidig som det elimineres. Etter at fordelingsfasen er avsluttet, vil legemiddelkonsentrasjonen falle langsommere (eliminasjonsfase). I denne fasen fordeles legemidlet tilbake til plasma etter hvert som lever og nyrer eliminerer legemidlet fra blodbanen.

Distribusjonsvolumet defineres enklest som forholdet mellom mengde legemiddel i kroppen og plasmakonsentrasjonen ved distribusjonslikevekt. Distribusjonsvolumet er en proporsjonalitetsfaktor som beskriver forholdet mellom mengde legemiddel i kroppen og plasmakonsentrasjon, se …. Distribusjonsvolumet er en teoretisk størrelse som ikke tilsvarer noe fysiologisk rom i kroppen.

Lavest distribusjonsvolum har legemidler med høy binding til plasmaproteiner og lavt opptak/lav binding i vev (f.eks. heparin og warfarin). Verdier for distribusjonsvolumet som ikke er særlig mye større enn plasmavolumet kan da sees. Legemidler med høy binding i vev i forhold til binding til plasmaproteiner har store distribusjonsvolum (f.eks. citalopram og klorokin).

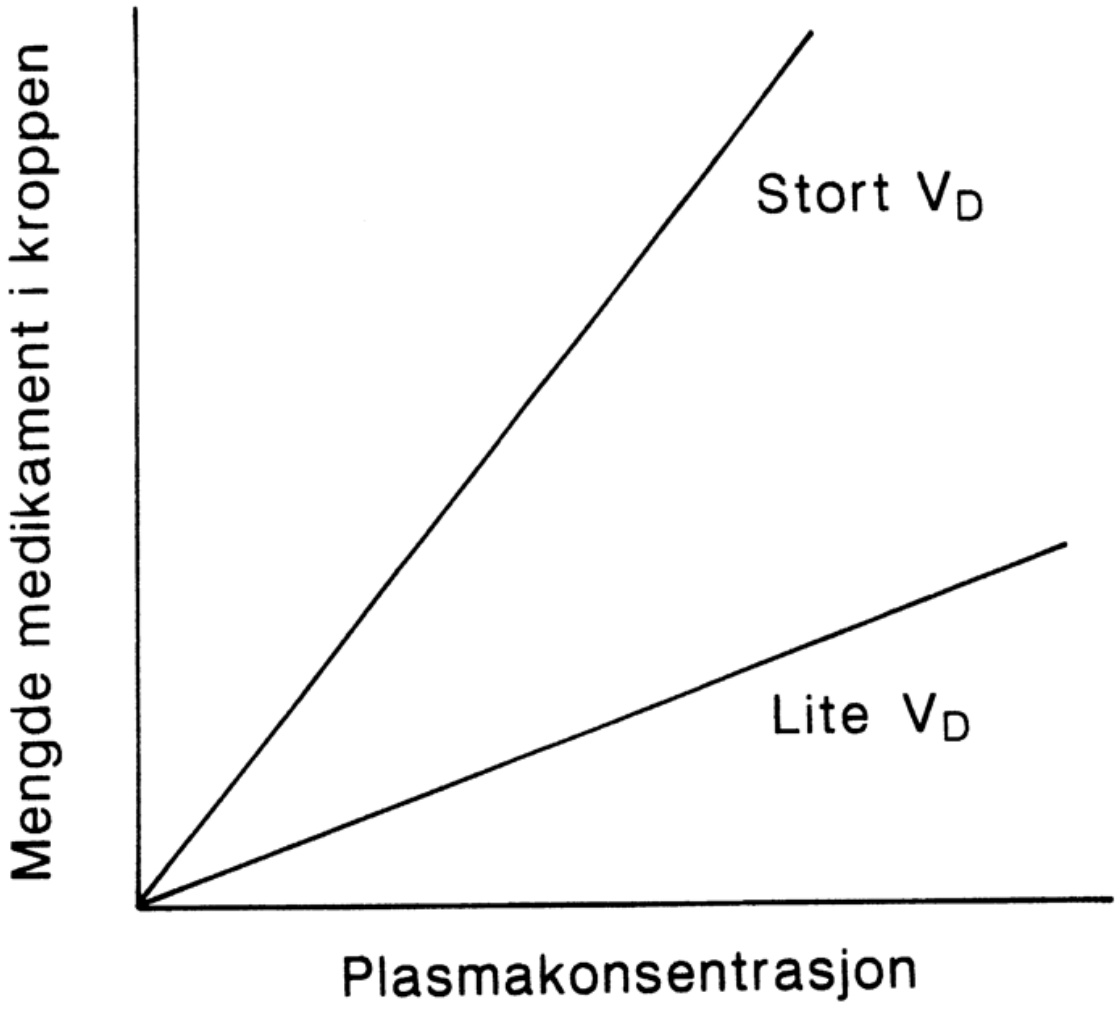
Distribusjon antas å skje hovedsakelig ved passiv diffusjon. Hastigheten av distribusjonen til et organ vil da være bestemt av legemiddelmolekylets molekylvekt, lipidløselighet, ioniseringsgrad, konsentrasjon i blodet og blodgjennomstrømningen i organet. I tillegg påvirkes distribusjonen av mange legemidler av aktiv transport over cellemembraner. Transportproteiner som tilhører ABC-klassen (ABC = ATP-binding cassette), som P-glykoprotein (Pgp), kan transportere legemidler ut av celler. Kreftceller kan på denne måten bli mer resistente mot cytostatika som har intracellulært angrepspunkt (metotreksat, vinkristin, antrasykliner). Annengenerasjons antihistaminer transporteres ut gjennom blod-hjerne-barrieren av Pgp. Dermed blir konsentrasjonen i sentralnervesystemet lav i forhold til i perifert vev, med mindre risiko for sedasjon. Også andre transportproteiner, både innenfor ABC-klassen og i klassene med organiske aniontransportører (OAT og OATP) og organiske kationtransportører (OCT) bidrar til å opprettholde en funksjonell blod-hjerne-barriere. Organiske aniontransportører er spesialiserte pumper som transporterer svake syrer, inklusive mange legemidler, ut av hjernen. Disse spesialiserte tranportproteinene finnes også mange andre steder i kroppen, inklusive i tarm, i lever/galleganger og i nyretubuli, der de pumper ut legemidler.

Binding av legemidler til plasmaproteiner påvirker kinetikk og effekt. Graden av proteinbinding angis ofte i prosent, men kan også angis som fri fraksjon, dvs. forholdet mellom fri konsentrasjon og totalkonsentrasjon i plasma. Dersom legemidlet ikke er bundet til plasmaproteiner, er fri fraksjon 1. Dersom legemidlet er sterkt bundet til plasmaproteiner (nær 100 % plasmaproteinbinding), vil fri fraksjon nærme seg 0. Det er den frie konsentrasjonen som reflekterer den farmakologiske aktiviteten av et legemiddel. Sure legemidler (fenytoin, valproat, salisylsyre m.fl.) bindes hovedsakelig til albumin, mens basiske legemidler (lidokain, propranolol, klozapin m.fl.) fortrinnsvis bindes til alfa-1-surt glykoprotein (AGP, orosomukoid). Nivåene av alfa-1-surt glykoprotein øker ved inflammasjon. Derfor kan mange basiske legemidler utvise stor variasjon i totalkonsentrasjonen i plasma avhengig av slike forhold, uten at konsentrasjonen av fritt legemiddel, og dermed heller ikke effekten, forandres nevneverdig. Serumkonsentrasjonsmålinger av legemidler kan være vanskelige å tolke ved tilstander som gir endringer i konsentrasjonen av eller bindingsaffiniteten for de plasmaproteiner som binder legemidlet. (Se også Legemiddelbruk og -dosering ved nedsatt nyrefunksjon (G3), Legemiddeldosering ved mage- og tarmsykdom, leversykdom, hjertesykdom og nevrologisk sykdom (G4) og Legemiddelanalyser, rusmiddelanalyser og farmakogenetiske analyser (G16).)



Plasmakonsentrasjons-tidskurve etter intravenøs injeksjon av et legemiddel.

Raskere fall i konsentrasjon i første del av kurven skyldes fordeling ut til vevene. Lineært fall (egentlig loglineært) i konsentrasjonen i eliminasjonsfasen (siste del av kurven) innebærer en konstant halveringstid (t1/2) og viser at eliminasjonen skjer ved førsteordenskinetikk. For legemidler som fordeler seg momentant til vevene, sees ikke noen egen fordelingsfase, og fallet i konsentrasjon er lineært fra starten. Merk at y-aksen er logaritmisk.



Mengde legemiddel i kroppen som funksjon av distribusjonsvolum og plasmakonsentrasjon.

Ved distribusjonslikevekt er det en lineær sammenheng mellom mengden legemiddel i kroppen (X) og plasmakonsentrasjonen (Cp) hvor distribusjonsvolumet (VD) representerer vinkelkoeffisienten: X = VD × Cp. Ved en gitt plasmakonsentrasjon vil den totale mengden i kroppen av et legemiddel med stort distribusjonsvolum være langt større enn av et legemiddel med lite distribusjonsvolum.

Eliminasjon

Hepatisk metabolisme og renal ekskresjon er de dominerende eliminasjonsveiene for legemidler. Clearance kan sees på som en proporsjonalitetsfaktor som beskriver hvor mye av legemidlet som fjernes per tidsenhet ved en gitt konsentrasjon i plasma, se …. Kroppens totalclearance av et legemiddel er lik summen av clearance i de enkelte organer. Totalclearance gir dermed et mål på kroppens totale evne til å eliminere et legemiddel.

Hepatisk metabolisme er den viktigste eliminasjonsvei for lipidløselige legemidler og omfatter to hovedtyper av metabolisme: Fase 1-metabolisme og fase 2-metabolisme. Fase 1-metabolisme er en kjemisk omdannelse (oksidasjon, reduksjon eller hydrolyse) der de vanligste prosessene er hydroksylering og demetylering. Fase 2-metabolisme innebærer en konjugering med et annet molekyl (f.eks. glukuronsyre, acetat eller sulfat) og gir økt vannløselighet og vanligvis inaktivering, men i enkelte tilfeller også bevart eller økt aktivitet (f.eks. metabolisme av morfin til morfin-6-glukuronid).

Betydelig interindividuell variasjon i farmakokinetikk er knyttet til fase 1-metabolisme i cytokrom P450(CYP)-systemet. CYP-enzymene er en gruppe enzymer lokalisert til levercellenes mikrosomer og katalyserer omdannelse av en rekke endogene og eksogene stoffer. Enkelte CYP-enzymer kan utvise stor variasjon i aktivitet fra individ til individ pga. genetiske forskjeller, miljøpåvirkning (røyking, alkohol, kostholdsfaktorer), legemiddelinteraksjoner (enzyminduksjon eller -hemning), aldersbetingede variasjoner eller sykdomsbetinget variasjon (nedsatt leverfunksjon). 5–10 % av den kaukasiske befolkning har vesentlig redusert metabolismekapasitet via visse CYP-enzymer, fremfor alt CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Det finnes også andre enzymsystemer som utviser genetisk betinget variasjon. Noen slike er N-acetyltransferase-2 (metaboliserer f.eks. isoniazid og sulfonamider), pseudokolinesterase (metaboliserer suksameton), uridindifosfat-glykuronosyltransferase(UGT)-1A1 (metaboliserer irinotekan), UGT1A4 (metaboliserer lamotrigin) og tiopurin-metyltransferase (metaboliserer azatioprin og 6-merkaptopurin).

Biliær ekskresjon. Legemidler med så høy molekylvekt at de ikke vil bli skilt ut i nyrene, kan utskilles i gallen. Fordi galleveiene munner ut høyt oppe i tynntarmen, vil noe av det utskilte legemidlet kunne absorberes igjen lenger ned i tarmen. Konjugerte legemiddelmetabolitter som utskilles i gallen, som visse glukuronider (f.eks. etinyløstradiol-glukuronid), dekonjugeres av bakterier i tarmen og kan dermed absorberes på nytt (enterohepatisk kretsløp). Dette forlenger tiden legemidlet er i organismen.

Renal ekskresjon er den viktigste eliminasjonsvei for vannløselige legemidler med begrenset lipidløselighet og er et resultat av tre ulike delprosesser:

1) *Glomerulær filtrasjon:* Legemiddel løst i plasmavannet (og derved ikke bundet til plasmaproteiner som holdes tilbake av filtrasjonsbarrieren) filtreres med samme hastighet som plasmavannet.
2) *Aktiv tubulær sekresjon:* Sekresjon fra blod til tubuluslumen i proksimale tubuli foregår ved hjelp av to familier av spesifikke transportpumper: Legemidler som er svake syrer (f.eks. probenecid, penicillin og sulfonamider) pumpes ut via organiske aniontransportører (OAT). Legemidler som er svake baser (f.eks. trimetoprim og amfetamin) pumpes ut via organiske kationtransportører (OCT). Syrer kan konkurrere med hverandre om OAT-transporten og baser kan konkurrere med hverandre om OCT-transporten, men syrer og baser konkurrerer ikke med hverandre. Probenecid har høyere affinitet for OAT-transportørene enn mange andre syrer og kan dermed hemme sekresjonen av f.eks. penicillin. Se også G6 Interaksjoner Interaksjoner (G6).
3) *Passiv tubulær transport* foregår ved diffusjon over tubulusmembranen, med en hastighet som er avhengig av permeabilitet og konsentrasjonsgradient. Denne transporten kan i prinsipp foregå i begge retninger, men reabsorpsjonen av legemidler med høy lipidløselighet fra tubuli og tilbake til blodet er klart viktigst. Slike legemidler vil transporteres så raskt tilbake til blodbanen ved passiv diffusjon at selv filtrasjon og aktiv sekresjon ikke gir nevneverdig nettoutskillelse i urin. Legemidler med høy lipidløselighet vil derfor ikke elimineres i særlig grad ved renal ekskresjon, men må brytes ned i leveren til mer vannløselige metabolitter først. Ved forgiftning med svake syrer som acetylsalisylsyre kan alkalisering av urinen ved hjelp av natriumhydrogenkarbonat (bikarbonat) gitt intravenøst øke eliminasjonen ved at økningen i urin-pH øker ladningen til det sure stoffet i tubulusvæsken. Derved reduseres også reabsorpsjonen.

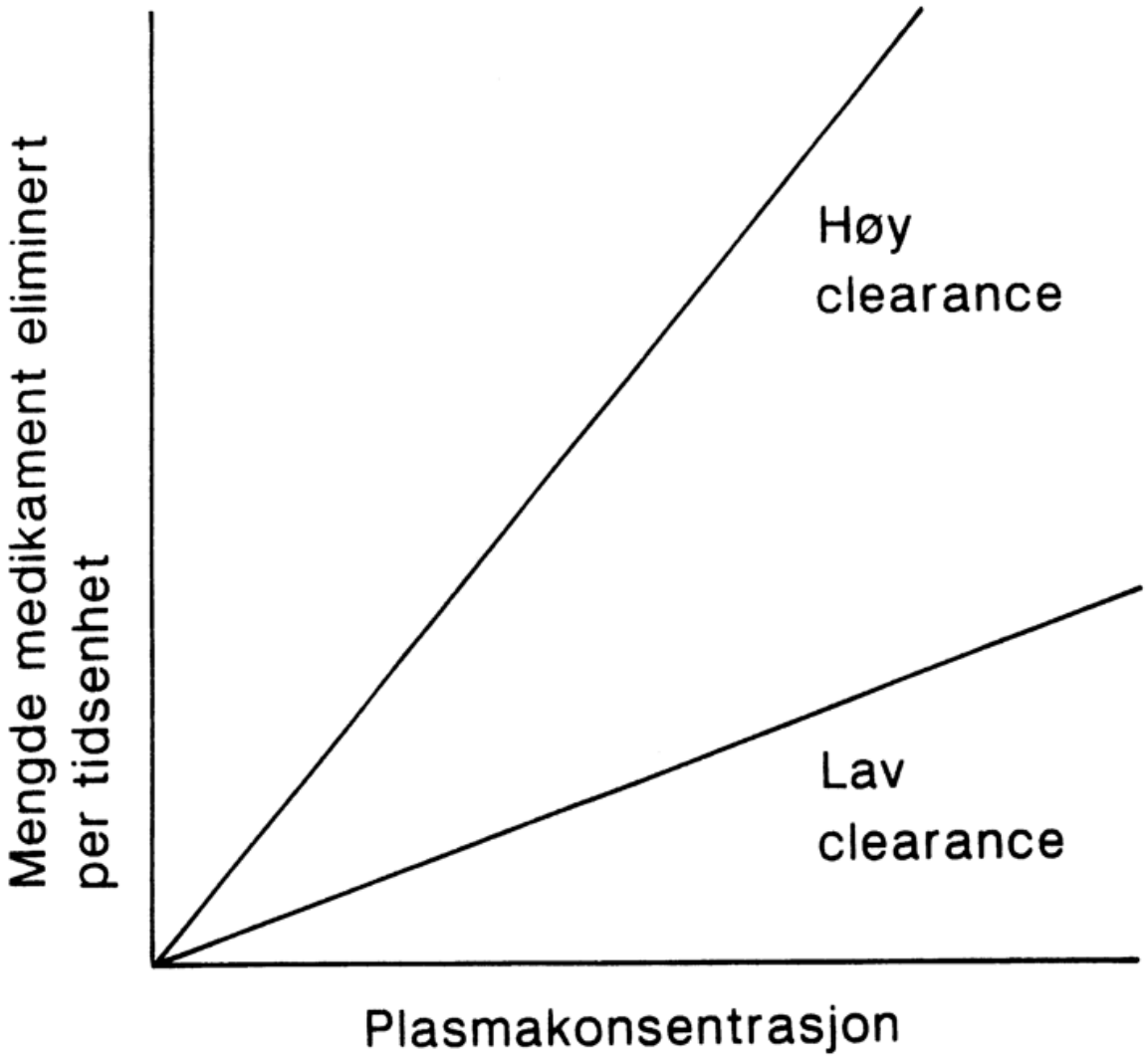
Kinetikktyper

De fleste legemidler elimineres ved såkalt førsteordens kinetikk. Dette innebærer at eliminasjonsprosessenes hastighet er proporsjonal med legemiddelkonsentrasjonen, og at halveringstiden dermed er konstant. Etter

avsluttet behandling vil konsentrasjonen synke til halvparten etter én halveringstid, til 25 % etter to halveringstider, til 12,5 % etter tre halveringstider osv. Etter fem halveringstider er det kun ca. 3 % igjen i kroppen, og for praktiske formål kan man da si at «alt» legemiddel er ute av kroppen.

For enkelte legemidler er konsentrasjonene så høye at eliminasjonsprosessene er helt eller delvis mettet, slik at man nærmer seg en maksimal verdi for eliminasjonshastighet. Ved fullstendig metning av eliminasjonsprosessen faller konsentrasjonen med en fast verdi per tidsenhet. Dette gjelder f.eks. etanol (gjennomsnittlig fall på 0,15 promille per time). Dette kalles 0. (nullte) ordens kinetikk. Legemidler med 0. ordens kinetikk har derfor ikke noen fast halveringstid. Eksempler på slike legemidler er salisylat når acetylsalisylsyre brukes i høye (analgetiske) doser, fenytoin og teofyllin. Ved inntak av høyere doser enn normalt, f.eks. ved intoksikasjoner, kan konsentrasjonen av en rekke legemidler øke så mye at metning eller begynnende metning kan oppstå og halveringstidene blir uforholdsmessig lange.

Den type kinetikk som eliminasjonsprosessen følger, har vesentlig betydning for økningen av konsentrasjonen (akkumulasjon) av et legemiddel ved gjentatt, regelmessig dosering under vedlikeholdsbehandling.



Legemiddeleliminasjon – clearance.

Ved førsteordens kinetikk er det en lineær sammenheng mellom mengden legemiddel som elimineres per tidsenhet (dX/dt) og plasmakonsentrasjonen (Cp) hvor clearance (Cl) representerer vinkelkoeffisienten: $dX/dt = Cl \times Cp$. Ved en gitt plasmakonsentrasjon vil mengden som elimineres være langt større for et legemiddel med høy clearance enn for et legemiddel med lav clearance.

Doseringsprinsipper

Enkeltdosebehandling

Den plasmakonsentrasjonen som oppnås i det systemiske kretsløp (veneblod) etter en enkelt dose legemiddel vil avhenge av hvor raskt absorpsjonen skjer, hvor komplett absorpsjonen er, graden av førstepassasjemetabolisme, hvor raskt distribusjon (og ev. eliminasjon) skjer og hvor stort distribusjonsvolumet er. Dersom absorpsjonen skjer hurtig, vil man få en tidlig og høy plasmakonsentrasjonstopp (absorpsjonstoppen). Dersom distribusjonen

skjer raskt, vil plasmakonsentrasjonen falle hurtig etter at legemidlet er absorbert. Dette gjelder også ved en intravenøs enkeltdose, hvor man unngår absorpsjonstrinnet og førstepassasjemetabolismen. For legemidler som har uttalt distribusjonsfase og hvor høye konsentrasjoner kan gi alvorlige bivirkninger, må dosen ved injeksjon/infusjon gis over lengre tid. Dette er grunnen til at legemidler som teofyllin og digoksin bør injiseres svært langsomt hvis de gis intravenøst (over minst 5 minutter).

Når distribusjonsprosessen er avsluttet, vil konsentrasjonen falle med en gitt halveringstid dersom eliminasjonsprosessen ikke er mettet. Ved enkeltdose av et gitt legemiddel er det altså dosestørrelse, administrasjonsvei (biologisk tilgjengelighet), distribusjonsvolum, og ved intravenøs dosering også den tiden som brukes til injeksjon, som bestemmer plasmakonsentrasjonen.

Gjentatt dosering

Når man gjentar doseringen av et legemiddel med faste doser og intervaller før det er eliminert fra kroppen, vil plasmakonsentrasjonen øke inntil den mengden legemiddel som tilføres, tilsvarer den mengden legemiddel som elimineres, se …. Den gjennomsnittlige likevektskonsentrasjonen av legemidlet (konsentrasjonen i steady state, Css) i et doseringsintervall (T = tidsrommet mellom to påfølgende doser) er bestemt av mengden legemiddel tilgjengelig for systemkretsløpet, dvs. dosestørrelse (D) og biologisk tilgjengelighet (F), samt totalclearance (kroppens totale evne til å eliminere legemidlet, ClT). Man har da følgende ligning:

$$C_{SS} = F \times \frac{D}{T} \times \frac{1}{Cl_T}$$

Ligningen innebærer at så lenge førsteordenskinetikk for eliminasjonsprosessen gjelder (dvs. at clerarence er konstant uavhengig av plasmakonsentrajonen av legemidlet), er det gjennomsnittlige likevektsnivået i plasma proporsjonalt med døgndosen. En dobling av døgndosen vil dermed fordoble likevektsnivået. Dette prinspippet kan benyttes ved dosejustering ut fra målte plasmakonsentrasjoner … og gjelder for den enkelte pasient så lenge totalclearance er konstant, dvs. at den kliniske tilstanden ikke forandrer seg mht. f.eks. lever-, nyre- og hjertefunksjon. Clearance vil kunne reduseres ved en organsvikt. En redusert clearance gir en økning av likevektskonsentrasjonen (jfr. formelen foran) og en økning i halveringstiden. Dersom clearance øker, f.eks. som følge av induksjon av metaboliserende enzymer i leveren, vil dette føre til et fall i likevektskonsentrasjonen og en kortere halveringstid. Siden likevektskonsentrasjonen er omvendt proporsjonal med clearance, vil f.eks. konsentrasjonen øke til det dobbelte når clearance synker til halvparten og vice versa.

Ved gjentatt dosering vil plasmakonsentrasjonen være avhengig av dosestørrelse, doseintervall, administrasjonsvei (biologisk tilgjengelighet) og kroppens eliminasjonskapasitet for det enkelte legemiddel.

Halveringstidens betydning for dosering

Halveringstiden i plasma beskriver hvor raskt legemiddelkonsentrasjonen faller, og kan ha vesentlig betydning for hvor hyppig man må dosere. For enkelte legemidler bør konsentrasjonen ligge innenfor et lite område i hele doseringsintervallet for å unngå toksiske bivirkninger på den ene side, og hindre at den terapeutiske effekten blir for liten på den annen side. Jo raskere konsentrasjonen faller, desto hyppigere må derfor doseringen skje. Oftest er halveringstiden i eliminasjonsfasen viktigst, men for legemidler med lang halveringstid i eliminasjonsfasen og uttalt distribusjonsfase, kan det bli halveringstiden i distribusjonsfasen som blir avgjørende for hvor hyppig legemidlet må doseres. Depottabletter med langsommere frigjøring av aktiv substans gir en langvarig absorpsjonsfase og en flatere plasmakonsentrasjonskurve, noe som tillater sjeldnere dosering. Forlengelse av halveringstiden for eliminasjon ved lav totalclearance av legemidlet (leversvikt, nyresvikt, hjertesvikt eller langsom eliminasjon av annen årsak) tillater også lengre tid mellom enkeltdosene. Ved lav totalclearance må den totale døgndose reduseres tilsvarende. Praktiske hensyn bør avgjøre om dette skal skje ved forlengelse av doseintervallet eller reduksjon i enkeltdosens størrelse.

En fordel med legemidler med kort halveringstid er at det går raskt (5 ganger halveringstiden i eliminasjonsfasen) før det oppnås likevektskonsentrasjon i plasma; ulempen er at midlene må doseres ofte, kanskje mange ganger daglig eller i verste fall må gis som kontinuerlig intravenøs infusjon. Fordelen med et legemiddel med lang halveringstid er at midlet gjerne kan doseres én gang daglig eller sjeldnere, og at det spiller liten rolle hvis pasienten en gang glemmer sin daglige dose. Ulempen er at det tar lang tid (5 ganger halveringstiden) før man når likevektskonsentrasjonen og at bivirkninger og risikoen for interaksjoner kan vedvare i lang tid (i prinsipp inntil 5 ganger halveringstiden) etter seponering.

Dosering av legemidler med metningskinetikk

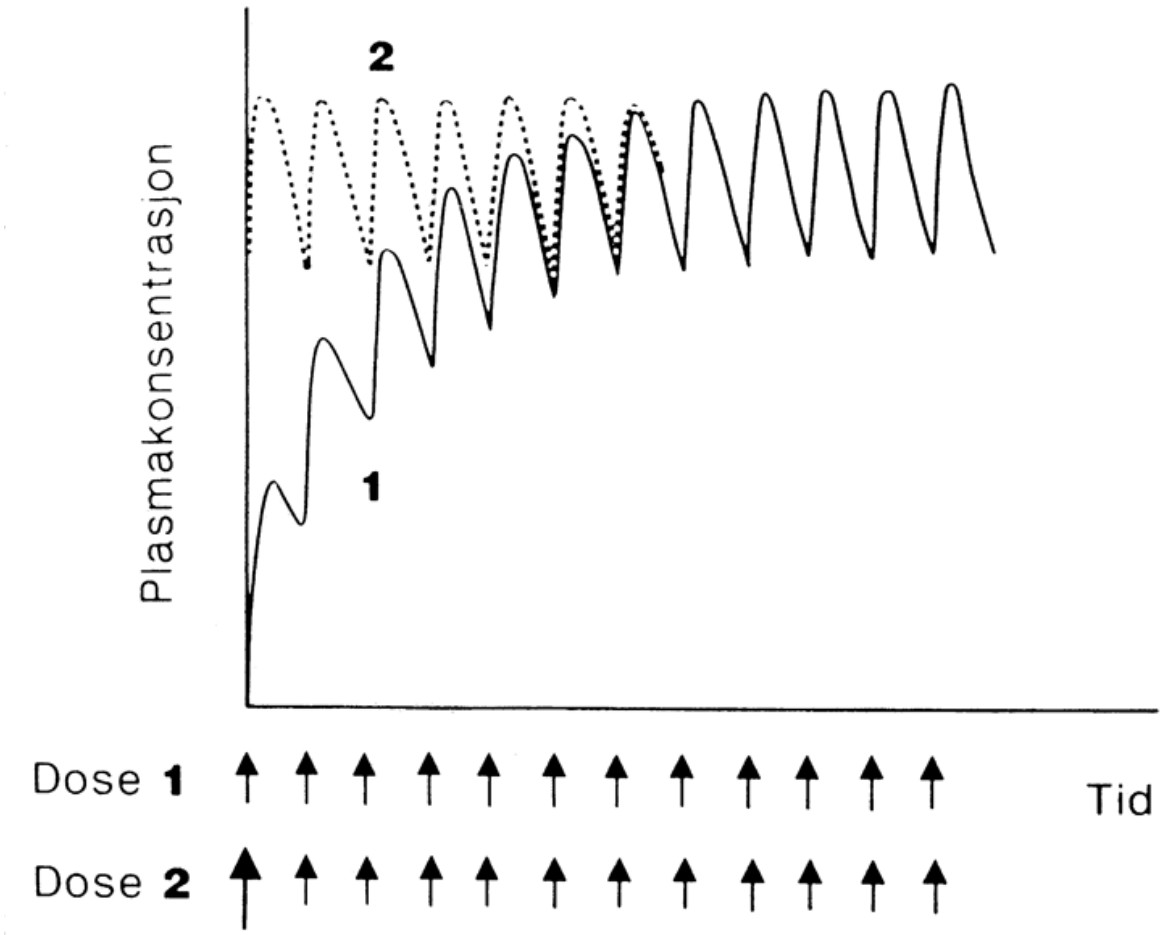
For legemidler med metningskinetikk er forholdet mellom døgndose og likevektsnivå mer komplisert. Økende konsentrasjon gir økende metning av eliminasjonsprosessen, slik at totalclearance avtar og likevektsnivået øker mer enn proporsjonalt med økningen i døgndose, se …. En fordobling av døgndosen vil derfor gi mer enn en fordobling av likevektsnivået. Det innebærer også at hvis denne dosen overskrider kroppens totale eliminasjonskapasitet, vil akkumulasjon fortsette uten at likevektsnivået kan nås. Dosejustering for fenytoin, som metaboliseres med økende metningsgrad ved økende konsentrasjon innenfor det terapeutiske område, krever derfor hyppige serumkonsentrasjonsmålinger og små doseforandringer ved innstilling.

Bruk av metningsdose

Tiden til man oppnår likevektsnivå er bestemt av halveringstiden i eliminasjonsfasen, slik at likevektsnivå nås etter 5 ganger halveringstiden. For legemidler med lang halveringstid, f.eks. amiodaron (halveringstid 1–2 måneder) vil det derfor ta lang tid (5–10 måneder) før likevektsnivået oppnås, hvis man starter med antatt vedlikeholdsdose. Dette vil medføre svært lave og lite effektive konsentrasjoner i starten av behandlingen. Hvis det ansees påkrevet med full effekt allerede fra de første dagene, kan en metningsdose gis initialt, se …, slik at tilnærmet konsentrasjon i området for det ønskelige likevektsnivået nås raskt. Metningsdosens størrelse bestemmes av distribusjonsvolumet, biologisk tilgjengelighet og ønsket plasmakonsentrasjon (som for enkeltdose). For noen legemidler bør metningsdosen fordeles over flere doseringstilfeller for å unngå initiale bivirkninger.

Måling av legemiddelkonsentrasjon ved gjentatt dosering/ kontinuerlig behandling

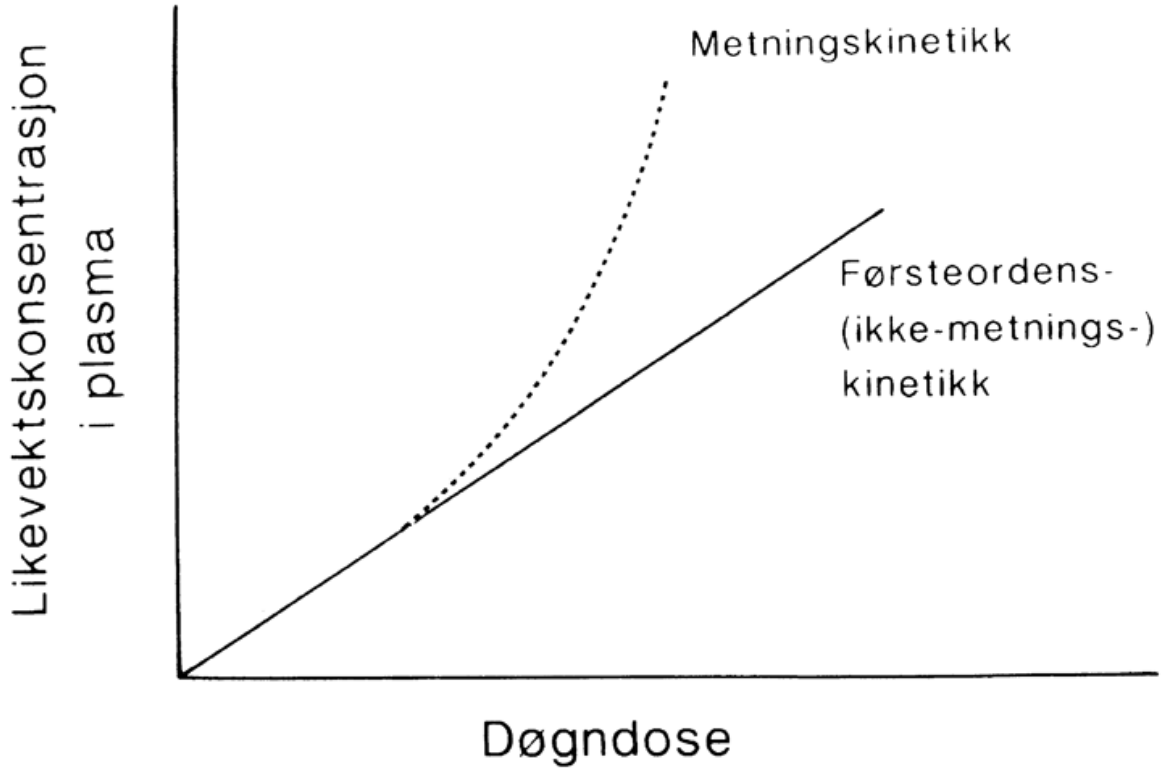
Konsentrasjonsmåling er ofte nyttig for legemidler med smalt terapeutisk område. Som hovedregel venter man til likevekt er oppnådd (dvs. 5 ganger halveringstiden i eliminasjonsfasen) før konsentrasjon måles. Ved mistanke om at det er oppstått konsentrasjonsavhengige bivirkninger tidlig under behandlingen, kan imidlertid serumkonsentrasjonen måles umiddelbart. For legemidler med liten terapeutisk bredde og stor variasjon i forholdet mellom dose og effekt (pga. stor variasjon i kinetikk) er konsentrasjonsbestemmelse et nyttig verktøy i tillegg til den kliniske vurderingen. Konsentrasjonsmåling er nødvendig når kliniske parametre er lite egnet til å styre doseringen (f.eks. antiepileptika) eller ved bruk av toksiske legemidler (f.eks. aminoglykosider). Det terapeutiske området angir oftest konsentrasjonen i slutten av et doseringsintervall (bunnkonsentrasjon, «trough»). Absorpsjon og distribusjon vil da som regel være avsluttet, og legemidlet vil være i distribusjonslikevekt, dvs. at den frie, virksomme konsentrasjonen i plasma og i vevene er konstant Figur. For rutinekontroll eller ved mistanke om underdosering eller manglende compliance skal blodprøven som hovedregel tas i slutten av doseintervallet.



Plasmakonsentrasjon – dosering.

Kurve 1 viser økningen i plasmakonsentrasjon av legemiddel inntil likevektskonsentrasjon nås, når vedlikeholdsdosen gis fra starten. Tiden til likevektskonsentrasjon er da 5 ganger halveringstiden i eliminasjonsfasen.

Kurve 2 viser hvordan man ved å gi en metningsdose som første dose kan nå ønsket plasmakonsentrasjon straks.



Forholdet mellom vedlikeholdsdose (døgndose) og likevektskonsentrasjon ved ulike typer eliminasjonskinetikk.

Ved metningskinetikk vil økende dose (og plasmakonsentrasjon) gi økende grad av metning av eliminasjonsprosessen og mer enn proporsjonal økning i likevektskonsentrasjon. For legemidler med metningskinetikk er det derfor vanskelig å beregne

nøyaktig dosejustering og dermed et større behov for hyppige konsentrasjonsmålinger både ved oppstart av behandlingen, ved endringer i doseringen og hvis behandling med interagerende legemidler påbegynnes eller avsluttes.

Et typisk plasmakonsentrasjonsforløp i et doseintervall.

I absorpsjonsfasen øker plasmakonsentrasjonen fordi absorpsjonsprosessen dominerer over distribusjons- og eliminasjonsprosessene. I distribusjonsfasen faller plasmakonsentrasjonen fordi absorpsjonsprosessen er minimal eller avsluttet. Plasmakonsentrasjonen faller raskere (med kortere halveringstid) i distribusjonsfasen enn i eliminasjonsfasen fordi det skjer netto distribusjon ut til vev samtidig med eliminasjonen. I eliminasjonsfasen etter inntrådt distribusjonslikevekt er plasmakonsentrasjonsfallet styrt av eliminasjonen. For en del legemidler er det ikke noe klart skille mellom distribusjonsfase og eliminasjonsfase, og den fallende delen av kurven må fremstilles med logaritmisk y-akse for å avgjøre om legemidlet har en tydelig fordelingsfase før eliminasjonsfasen.