

הפרמקוקינטיקה של מנה שנשכחה – נספח חישובים

על מנת להבין את הגורם להתנהגות של פרופיל הריכוזים בפלסמה במקרים המוצגים בפוסט, ניתן לחשב את הריכוזים בפלסמה בכל אחד מהמקרים באמצעות המשוואות הפרמקוקינטיות המתארות תהליך מסדר ראשון:

ראשית, תזכורת:

במצב יציב, בין מתן אחד לשני (קרי, בתוך מרווח המתן), ריכוז התרופה בפלסמה מושפע אך ורק מתהליך פינוי מסדר ראשון, לפי המשוואה הבאה:

$$Cp_{ss,t} = Cp_{max,ss} \cdot e^{-kt}$$

כאשר $Cp_{ss,t}$ הוא ריכוז התרופה בפלסמה במצב יציב בזמן t כלשהו, $Cp_{max,ss}$ הוא ריכוז השיא במצב יציב ו- k הוא קבוע הקצב מסדר ראשון של הפינוי.

הביטוי e^{-kt} מייצג בתהליך פינוי מסדר ראשון את הפרקציה הנותרת מריכוז מסויים לאחר זמן t . במשוואה שלעיל, הביטוי מייצג את הפרקציה הנותרת מריכוז השיא במצב יציב בזמן t כלשהו. מכיוון ש- $k = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}}$

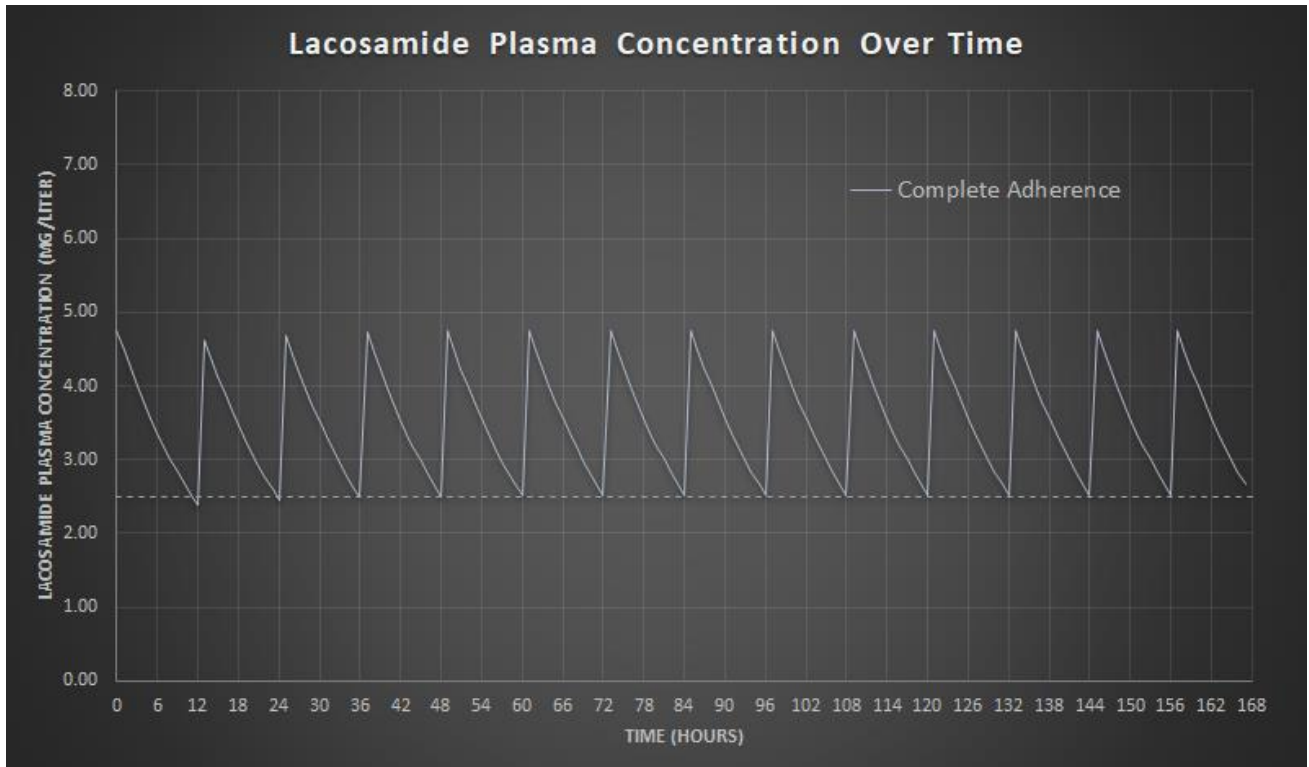
ניתן להציב זאת בביטוי e^{-kt} ולקבל את הביטוי: $0.5^{\frac{t}{t_{1/2}}}$. ביטוי זה גם כן משמש לייצוג הפרקציה שנותרה מריכוז השיא במצב יציב, ובאמצעותו אפשר לראות בדיוק את ההשפעה של היחס בין נקודת הזמן בה נמדד הריכוז (t) לזמן מחצית החיים ($t_{1/2}$). אם נייצג את היחס $\frac{t}{t_{1/2}}$ באות n , נקבל את הביטוי 0.5^n . כאשר $n = 1$, הפרקציה הנותרת היא 0.5, כלומר, הריכוז נמדד בדיוק לאחר זמן מחצית חיים אחד, ולכן הוא מחצית מריכוז השיא במצב יציב ($Cp_{ss,t} = Cp_{max,ss} \cdot 0.5$). כאשר $n = 2$, הפרקציה היא $0.5^2 = 0.25$, כלומר, כאשר t שווה לשתי מחציות חיים, הריכוז הנותר הוא רבע מריכוז השיא המקורי, וכן הלאה.

כעת ניתן להשתמש בביטוי של הפרקציה הנותרת בנקודת זמן כלשהי כדי לחשב את הריכוזים בפלסמה של התרופה Lacosamide.
תזכורת:

- זמן מחצית החיים של Lacosamide = 13 שעות (לשם הנוחיות, בחישובים נעשה שימוש בזמן מחצית חיים של 12 שעות. ההבדל זניח).

- נפח הפיזור $0.6 \frac{L}{kg}$ (באדם ששוקל 70 ק"ג = 42 ליטר)
- הגבול התחתון של החלון התרפויטי: $2.5 \frac{mg}{L}$.

מקרה 1 - מצב יציב ללא שינוי בזמני נטילת התרופה (אף מנה לא נשכחה; איור 1)



איור 1: ריכוז Lacosamide בפלסמה במשך שבעה ימים. זמן 0 - מנת העמסה של 200 מ"ג, ולאחר מכן מנה של 100 מ"ג כל 12 שעות. הקו המקוטע: הגבול התחתון של הטווח התרפויטי - 2.5 מ"ג/ליטר

מכיוון שבמשטר הטיפול הרגיל מרווח המתן שווה לזמן מחצית החיים, $n = 1$, ולכן בסוף כל מרווח מתן הריכוז בפלסמה יורד למחצית מערכו בתחילת מרווח המתן (קרי, מיד לאחר מתן התרופה, שלצורך הדיון ניתן להתייחס אליה כתרופה שנספגת במלואה ומתפזרת באופן מיידי בפלסמה). מבחינת החישוב, ריכוז התרופה המקסימלי (ריכוז שיא) בפלסמה במצב יציב נתון על פי הנוסחה: $Cp_{max,ss} = \frac{F \cdot Dose}{V_d} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k\tau}}$ (כאשר τ הוא מרווח המתן).

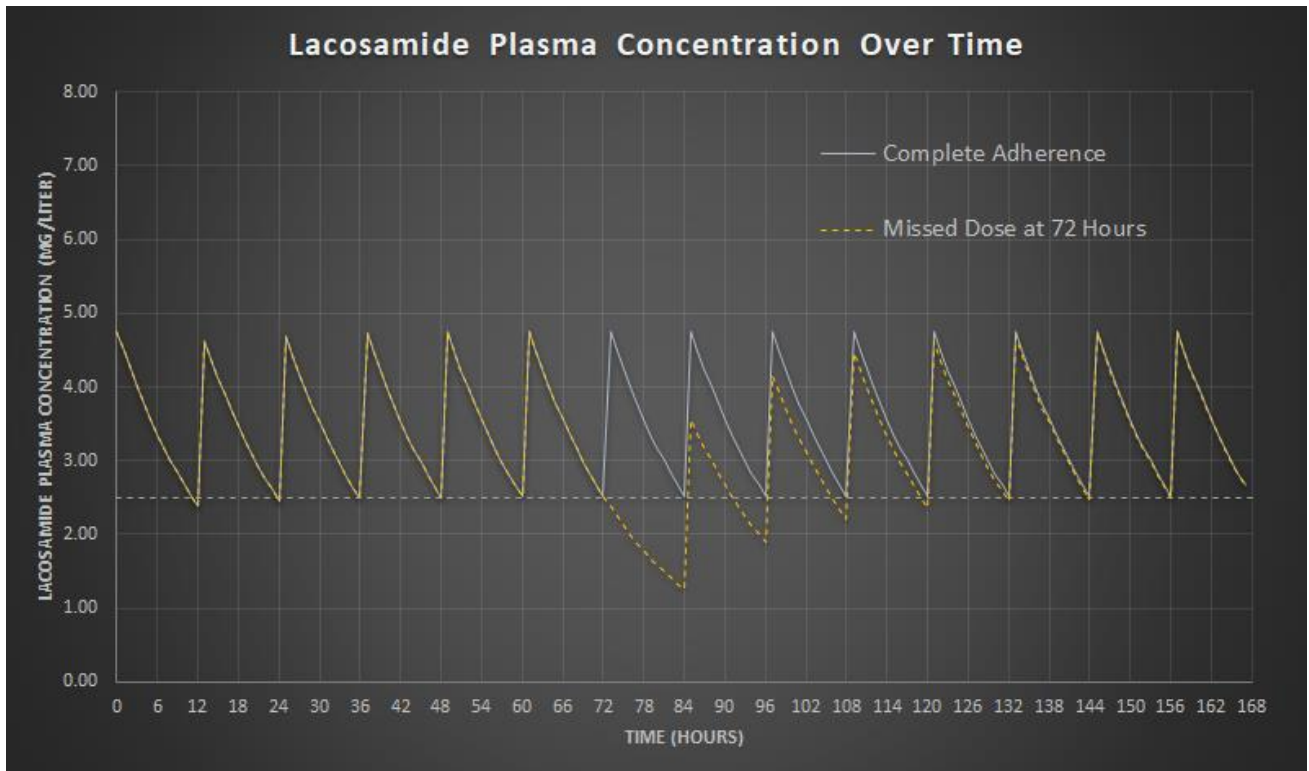
מכיוון ש- $k = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} = \frac{\ln(2)}{12} = 0.0577$, בהצבת הפרמטרים מתקבל:

$$Cp_{max,ss} = \frac{1 \cdot 100}{42} \cdot \frac{1}{1 - e^{-0.0577 \cdot 12}} = 4.76 \frac{mg}{L}$$

ורכוז השפל בפלסמה, $e^{-k\tau} = 0.5$, ומכיוון שמדובר בזמן מחצית אחד, $Cp_{min,ss} = Cp_{max,ss} \cdot e^{-k\tau}$ שווה למחצית מערך ריכוז השיא, קרי, $2.38 \frac{mg}{L}$.

עבור תרופות שניתנות IV או תרופות עם דיספוזיציה דמויית-IV (ספיגה מהירה ומלאה), התרומה של מנת האחזקה לריכוז התרופה בפלסמה היא: $\frac{maintenance\ dose}{V_d}$. במקרה שלהלן, כל מנת אחזקה של 100 מ"ג מעלה את הריכוז ב- $2.38 \frac{mg}{L}$ ($\frac{maintenance\ dose}{V_d} = \frac{100\ mg}{42\ L} = 2.38 \frac{mg}{L}$), ומכיוון שריכוזי תרופה ממקורות שונים בגוף ניתנים לסכימה (הריכוז שנותר ממנה קודמת + הריכוז שמתקבל מהמנה החדשה שניתלה), לאחר כל מנת אחזקה, הריכוז הסופי בפלסמה חוזר ל- $4.76 \frac{mg}{L}$. לפיכך, במצב יציב הריכוז נע בין $2.38 - 4.76 \frac{mg}{L}$, כלומר, ריכוז השיא גדול פי 2 מריכוז השפל, כפי שמצופה מתרופה בעלת פרמקוקינטיקה לינארית שמרווח המתן שלה שווה לזמן מחצית החיים שלה.

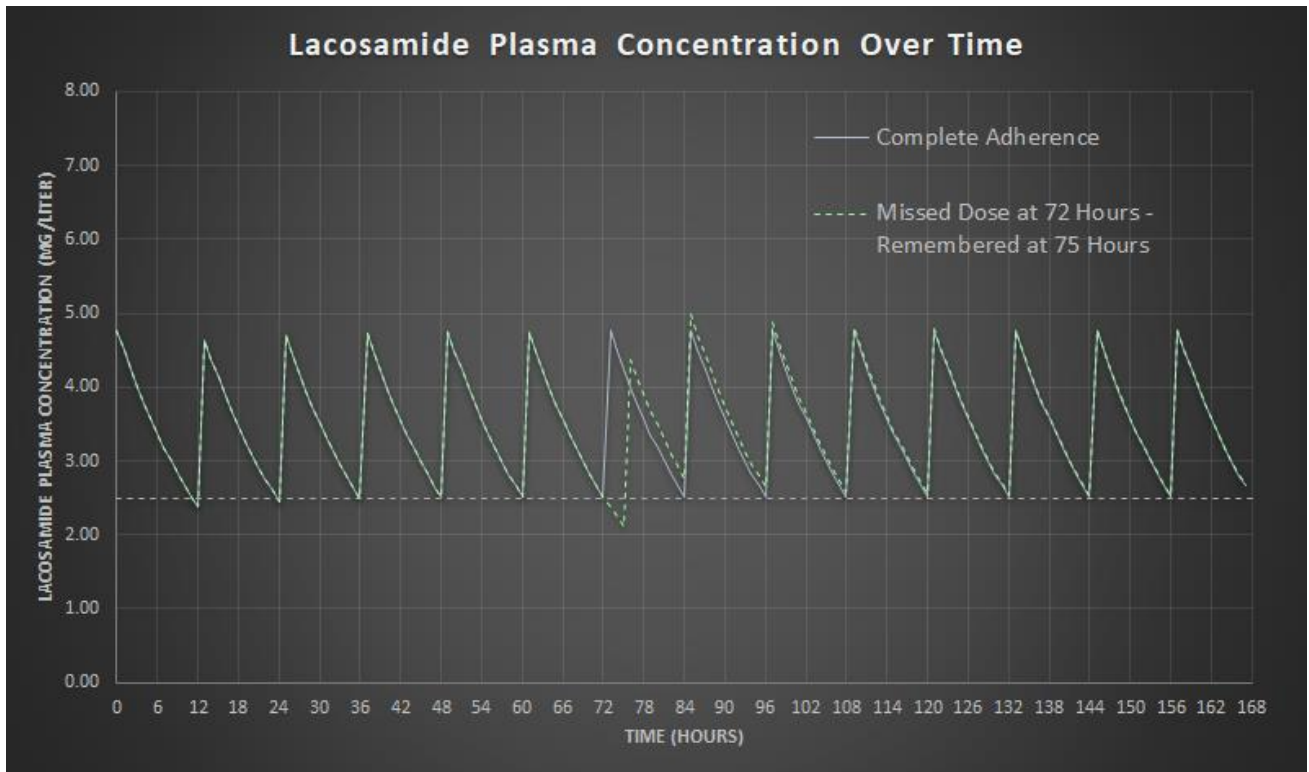
מקרה 2 – מנה אחת של התרופה נשכחת; המנה הבאה ניטלת במועד המקורי (איור 2)



איור 2: ההשפעה של מנה שנשכחה על הריכוזים של Lacosamide בפלסמה.

מכיוון שמרווח המתן שווה לזמן מחצית החיים, בנקודה שבה נשכחה המנה חלפו בפועל שתי מחציות חיים מהמנה האחרונה שניטלה, ולכן לאחר מרווח מתן שבו לא ניטלה תרופה, הריכוז בפלסמה יורד ל-0.25 מריכוז השיא, כלומר: $Cp_{missed} = Cp_{max,ss} \cdot 0.25 = 1.19 \frac{mg}{L}$. ריכוז זה הינו מחוץ לטווח התרפויטי ועלול להוביל לחוסר יעילות - במקרה של Lacosamide, לסיכון מוגבר לפרכוסים. מכיוון שכל מנת אחזקה מוסיפה ריכוז של $2.38 \frac{mg}{L}$ כאמור לעיל, הריכוז בפלסמה לאחר המנה הבאה יהיה: $Cp_{missed+maint. dose} = 1.19 + 2.38 = 3.57 \frac{mg}{L}$. במהלך מרווח המתן שלאחר מכן, הריכוז שוב יירד ב-0.5 (מכיוון שמרווח המתן שווה לזמן מחצית החיים), וריכוז השפל לפני המנה הבאה יהיה: $Cp = 3.57 \cdot 0.5 = 1.78 \frac{mg}{L}$ - עדיין נמוך מהגבול התחתון של החלון התרפויטי והסיכון לפרכוסים עדיין קיים. כמצופה מתהליך מסדר ראשון, יחלפו כארבעה זמני מחצית חיים (קרי, כ-48 שעות) עד לחזרה למצב יציב, כפי שניתן לראות באיור 2.

מקרה 3 - מנה אחת של התרופה נשכחה, המטופל נזכר ונטל אותה כ-3 שעות לאחר המועד המקורי (איור 3)



איור 3: המנה שהייתה מיועדת להילקח ביום השלישי (72 שעות) נשכחה, אולם כעבור 3 שעות (שעה 75) המטופל נזכר ונטל את התרופה. לאחר מכן הוא חזר לזמני הנטילה המקוריים. ההשפעה של השינוי בזמני הנטילה מינימלית.

במצב זה למעשה חלפו 15 שעות מריכוז השיא האחרון של התרופה במצב יציב (12 שעות של מרווח המתן הרגיל + 3 שעות עד לנטילת המנה). לכן, $n = \frac{t}{t_{1/2}} = \frac{15}{12} = 1.25$ והפרקציה הנותרת מריכוז זה היא:

$$0.5^n = 0.5^{1.25} = 0.42$$

מכאן שהריכוז בפלסמה לאחר 15 שעות ($Cp_{t=15}$) הוא

$$Cp_{t=15} = Cp_{max,ss} \cdot 0.42 = 2.0 \frac{mg}{L}$$

גם ריכוז זה נמוך מהגבול התחתון של הטווח התרפויטי, אולם לאחר נטילת מנת האחזקה שנשכחה הריכוז עולה ב- $2.38 \frac{mg}{L}$ ל- $4.38 \frac{mg}{L}$ ולאחר מכן יורד עד לנטילת המנה הבאה במועד המקורי - בנקודה זו נותרו עד המנה הבאה 9 שעות ולא 12, כך ש- $n = \frac{9}{12} = 0.75$ והפרקציה שתישאר מריכוז השיא החדש ($Cp_{max,new}$) תהיה:

$$0.5^n = 0.5^{0.75} = 0.59$$

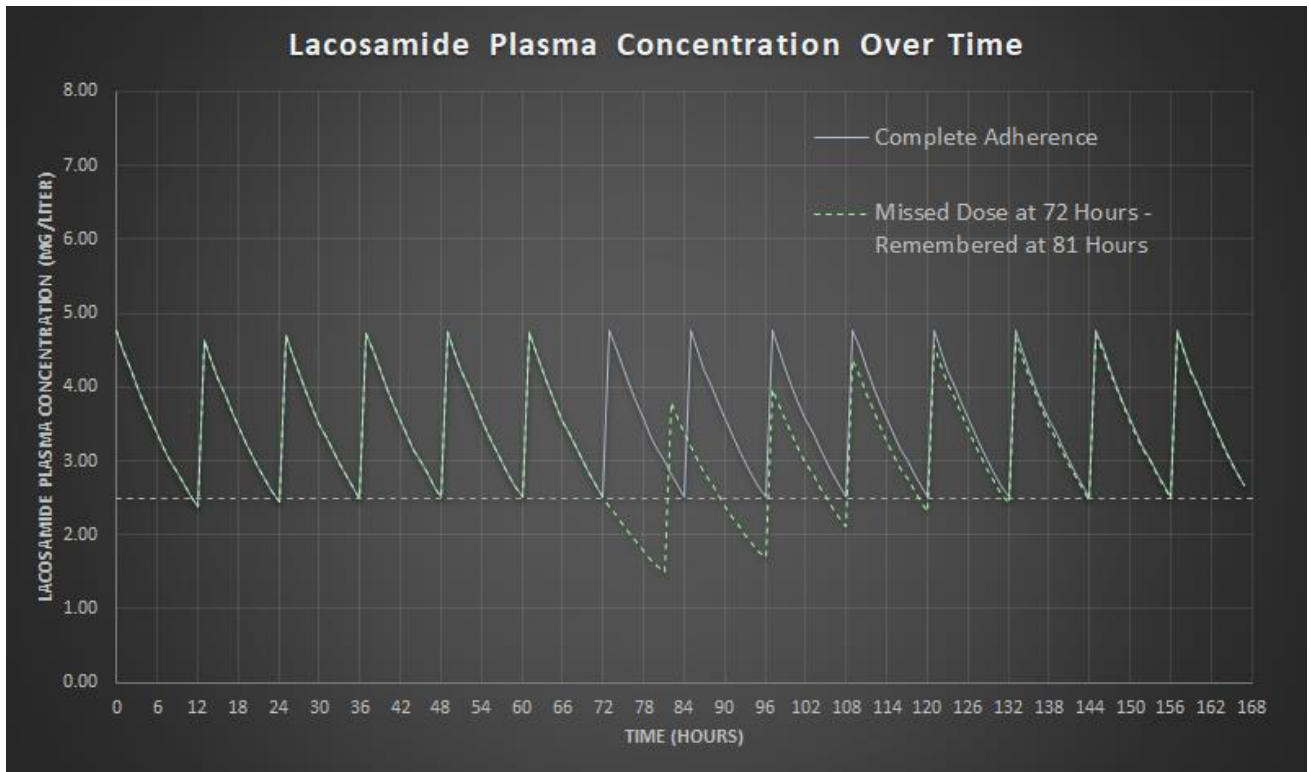
המשמעות היא שריכוז השפל לפני נטילת המנה הבאה במועד המקורי יהיה:

$$Cp_{t=9} = Cp_{max,new} \cdot 0.59 = 2.58 \frac{mg}{L}$$

ריכוז זה נמצא מעל הגבול התחתון של הטווח התרפויטי,

והמשך הטיפול לפי משטר המתן המקורי ישאיר את ריכוז התרופה בתוך הטווח התרפויטי. במצב זה, רק בנקודת זמן אחת ריכוז התרופה בפלסמה היה מתחת לגבול התחתון של הטווח התרפויטי!

מקרה 4 - מנה אחת של התרופה נשכחת, המטופל נזכר בה ונוטל אותה כ-9 שעות לאחר המועד המקורי (איור 4)



איור 4: המנה שהייתה מיועדת להילקח ביום השלישי (72 שעות) נשכחה, וכעבור 9 שעות (שעה 81) המטופל נזכר ונטל את התרופה. עקב הסמיכות למועד המקורי של המנה הבאה (שעה 84), המטופל ויתר על המנה הבאה וחזר למשטר המקורי במנה שלאחר מכן (שעה 96). הסטייה ממשטר המינון המקורי הובילה לרמות שפל נמוכות יותר מאשר במצב שבו המנה נשכחה לחלוטין.

במצב זה למעשה חלפו 21 שעות מריכוז השיא האחרון של התרופה במצב יציב (12 שעות של מרווח המתן הרגיל + 9 שעות עד לנטילת המנה). לכן $n = \frac{t}{t_{1/2}} = \frac{21}{12} = 1.75$, והפרקציה הנותרת מריכוז זה היא: $0.5^n = 0.5^{1.75} = 0.30$. על כן, הריכוז בפלסמה לאחר 21 שעות ($Cp_{t=21}$) הוא: $Cp_{t=21} = Cp_{max,ss} \cdot 0.30 = 1.43 \frac{mg}{L}$. ריכוז זה נמוך מהגבול התחתון של הטווח התרפויטי. נטילת המנה שנשכחה ב- $t = 21$ מעלה את הריכוז ל- $Cp_{max,t=21} = 1.43 + 2.38 = 3.79 \frac{mg}{L}$, אולם כעת נותרו עד המנה הבאה רק 3 שעות ולא 12, ולכן אין טעם לחזור למשטר המתן המקורי במנה הקרובה עקב החשש למינון יתר, אלא להמתין למועד הבא במשטר המתן המקורי, שיהיה בעוד 15 שעות (3 שעות שנותרו למועד המתן הבא + 12 שעות עד למועד המתן שלאחר מכן). כאמור במקרה 3, לאחר 15 שעות הפרקציה הנותרת היא 0.42, כך שריכוז השפל לפני החזרה למועדי הנטילה המקוריים הינו: $Cp_{t=15} = Cp_{max,t=21} \cdot 0.42 = 3.79 \cdot 0.42 = 1.59 \frac{mg}{L}$, כך שגם בעת חזרה למועדי הנטילה

המקוריים, עדיין ריכוזי השפל נמוכים מהגבול התחתון של הטווח התרפויטי. לפי איור 4 ניתן לראות שנדרשות כ-60 שעות (5 מחציות חיים) לאחר המנה שנשכחה על מנת שהריכוזים בפלסמה יחזרו למצב היציב.

סיכום

על פי כל האמור לעיל, ההנחיה בעלון היא ליטול את המנה שנשכחה ברגע שהמטופל נזכר, רק אם לא חלפו יותר מ-6 שעות ממועד המנה שנשכחה. לאחר 6 שעות מהמנה שנשכחה $n = \frac{t}{t_{1/2}} = \frac{6}{12} = 0.5$, והפרקציה הנותרת מריכוז השפל היא: $0.5^n = 0.5^{0.5} = 0.70$, כלומר, כאשר ריכוז השפל יורד ל-70% מערכו, כבר אין טעם לנסות להחזירו באמצעות המנה שנשכחה, אלא עדיף להמתין למנה הבאה לפי משטר המתן המקורי כדי:

- א. לחזור לל"ז המקורי שאליו התרגל ונקבע לפי נוחיותו.
- ב. למנוע ירידה גדולה מדי של ריכוזי השפל עקב מרווח מתן גדול מהרגיל.