

Legemidler i praksis

Grunnleggende farmakokinetikk – likevekt

Clearance og halveringstid er sentrale begreper som forteller noe om hvilke plasmakonsentrasjoner som oppnås ved langtidsbruk av legemidler. Mens clearancebegrepet er viktig for å forstå hvor høy konsentrasjonen vil bli ved en gitt dosering av et legemiddel, er halveringstiden knyttet til hvor lang tid det tar fra behandlingsstart til man oppnår likevekt og hvor lang tid det tar før legemidlet er ute av kroppen etter avsluttet behandling. Vanligvis er clearance og halveringstid for et gitt legemiddel konstant uavhengig av den dosen som gis (1. ordens kinetikk), men for enkelte legemidler vil clearance reduseres og halveringstiden øke ved økende dosering (0. ordens kinetikk).

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapspørve på www.tidsskriftet.no/quiz

Olav Spigset

olav.spigset@legemidler.no

Lars Slørdal

Avdeling for klinisk farmakologi

St. Olavs Hospital

7006 Trondheim

og

Institutt for laboratoriemedisin, barne-

og kvinnesykdommer

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitetet

I tidligere artikler i Tidsskriftet er det beskrevet hvordan et legemiddel absorberes, distribueres og elimineres i kroppen (1–3). I denne fjerde artikkelen omtales de faktorene som bestemmer hvilke plasmakonsentrasjoner som oppnås ved langtidsbruk av legemidler, og begreper som clearance og halveringstid diskuteres.

Clearance

Et legemiddels clearance (forkortes vanligvis Cl eller CL) sier noe om hvor mye legemiddel som elimineres fra plasma per tidsenhet, enten pga. omdanning til metabolitter eller pga. ekskresjon. Det biologiske korrelatet til clearancebegrepet er det plasmavolumet som helt renses for legemiddel per tidsenhet, og clearance uttrykkes derfor i ml/min eller l/t.

Sammen med den dosen som gis (egentlig den dosen som blir tilgjengelig systemisk), bestemmer clearance hvilken konsentrasjon som oppnås i plasma ved likevekt («steady state»). Denne konsentrasjonen er proporsjonal med dosen og omvendt proporsjonal med clearance. Dette betyr at for å få den samme likevektskonsentrasjonen når clearance synker til halvparten (for eksempel ved nedsatt nyrefunksjon og bruk av et legemiddel som skilles ut umetabolisert i nyrene), må også dosen reduseres til halvparten. Det matematiske uttrykket for hvordan konsentrasjonen ved likevekt påvirkes av dosen og av clearance uttrykkes i formelen

$$C_{ss} = \frac{F \cdot D/\tau}{Cl}$$

der C_{ss} er konsentrasjonen ved likevekt, F er biotilgjengeligheten, D/τ er den gitte dosen per tidsenhet og Cl er clearance.

Clearance for et og samme legemiddel kan på grunn av genetiske og andre forskjeller i nedbrytnings- og utskillingshastighet variere med en faktor på 10 eller mer hos ulike individer. En praktisk konsekvens av dette er at dosen gjerne må varieres opptil ti ganger eller mer mellom ulike individer for at plasmakonsentrasjonen og følgelig også effekten skal bli den samme.

Halveringstid

Halveringstiden ($t_{1/2}$) er den tiden det tar før konsentrasjonen av et legemiddel i plasma synker til det halve. Etter at absorpsjonen og distribusjonen av et legemiddel er avsluttet og det utelukkende skjer en eliminering, er halveringstiden for de aller fleste legemidler konstant og uavhengig av konsentrasjonen av det aktuelle legemidlet i plasma. Det er denne halveringstiden, kalt plasmahalveringstiden i eliminasjonsfasen, som er oppgitt i vanlige oppslagsverk som for eksempel Felleskatalogen.

Det er en direkte sammenheng mellom clearance og halveringstid, noe som uttrykkes i formelen

$$Cl = \ln 2 \cdot V_d / t_{1/2}$$

der Cl er clearance, $\ln 2 \approx 0,693$ (den naturlige logaritmen til tallet 2), V_d er distribusjonsvolumet og $t_{1/2}$ er halveringstiden. Denne formelen viser at for alle praktiske formål (dvs. forutsatt konstant distribusjonsvolum) er halveringstiden omvendt proporsjonal med clearance. Dette betyr at på samme måte som for clearance kan også halveringstiden for et og samme legemiddel variere

med en faktor på 10 eller mer hos ulike individer. Videre ser man for eksempel at hvis clearance synker til halvparten, fordobles halveringstiden, og omvendt.

Etter at man har avsluttet behandlingen med et legemiddel, vil konsentrasjonen av legemidlet synke til 50 % etter én halveringstid. Etter to halveringstider vil konsentrasjonen være 25 % av utgangskonsentrasjonen, etter tre halveringstider 12,5 %, etter fire halveringstider 6,25 % og etter fem halveringstider 3,125 % (fig 1). Da er den mengden som er igjen i kroppen så liten at legemidlet ikke lenger kan forventes å ha noen farmakologiske effekter, og man kan for praktiske formål si at alt legemiddel er ute av kroppen.

Halveringstiden i eliminasjonsfasen bestemmer ikke bare hvor lang tid det tar før et legemiddel er ute av kroppen, men også hvor lang tid det tar før det oppnås likevekt. At det er en tilsvarende sammenheng her, kan intuitivt være vanskeligere å forstå, men prinsippet er det samme: Når man starter å gi et legemiddel, tar det én halveringstid før konsentrasjonen har nådd 50 % av likevektskonsentrasjonen. Etter to halveringstider har man nådd 75 %, etter tre halveringstider 87,5 %, etter fire halveringstider 93,75 % og etter fem halveringstider 96,875 % av likevektskonsentrasjonen, dvs. praktisk talt 100 % (fig 2). Dette prinsippet er viktig å kjenne til blant annet ved serumkonsentrasjonsmålinger av legemidler, siden referanseområdene forutsetter at prøven er tatt ved likevekt. Man bør derfor i regelen vente til det har gått fem halveringstider fra siste doseendring før en slik prøve tas.



Hovedbudskap

- Dosen og legemidlets clearance hos den aktuelle pasienten bestemmer hvor høy konsentrasjonen av et legemiddel i plasma blir ved likevekt
- Legemidlets halveringstid forteller hvor lang tid det tar før likevekt oppnås, men sier ikke noe om hvor høy konsentrasjonen blir
- Det tar fem ganger legemidlets halveringstid før man når likevekt, og like lang tid fra man seponerer legemidlet til det er ute av kroppen
- I noen kliniske situasjoner er det gunstig at legemidlet har kort halveringstid; andre ganger er lang halveringstid å foretrekke

Legemidler med kort halveringstid

Halveringstiden for ulike legemidler varierer betydelig. Noen legemidler (for eksempel adrenalin, dopamin, suksametone) har halveringstider på minutter og er ute av kroppen svært kort tid etter at behandlingen avsluttes. Det tar svært kort tid før likevekt oppnås ved gjentatt dosering av slike legemidler. De får dermed også en raskt innsettende effekt. De er dessuten lett styrbare, idet en økning eller reduksjon i dosering raskt gir et nytt likevektsnivå og en endret klinisk respons. En jevn plasmakonsentrasjon og dermed også en stabil effekt forutsetter imidlertid svært hyppig dosering. Vanligvis vil derfor legemidler med så korte halveringstider gis som kontinuerlige infusjoner hvis man ønsker en vedvarende effekt.

Noen legemidler, for eksempel blodtrykksmidler, er det ønskelig å gi bare en gang per dag. Hvis halveringstiden til disse midlene er så kort at svingningene i plasmakonsentrasjonen blir for stor for å få optimal effekt hele døgnet, kan dette løses ved at det leges tabletter som frigjør legemidlet langsomt (depottabletter; «slow release»-tabletter). Et eksempel på et slikt legemiddel er metoprolol, som formulert på vanlig måte har en halveringstid på 3–4 timer. Andre ganger det er nyttig med depottabletter, er når store svingninger i plasmanivåene kan øke risikoen for bivirkninger, slik som for teofyllin. Når det brukes depotformuleringer, gjelder ikke regelen om at det tar fem halveringstider før man når konsentrasjonslikevekt og før legemidlet er ute av kroppen, siden frigjøringshastigheten fra depottabletten også vil spille inn.

Legemidler med lang halveringstid

Noen legemidler har halveringstider på uker og måneder. Det vil da ta tilsvarende lang tid før legemidlet er ute av kroppen etter avsluttet behandling. Dette kan være en ulempe hvis pasienten har fått bivirkninger. På den annen side vil det kunne være en fordel at det ikke spiller noen rolle om pasienten en gang iblant glemmer å ta en tablett; konsentrasjonen i plasma holder seg likevel rimelig stabil.

Et eksempel på et slikt legemiddel er digitoksin, som har en halveringstid på omtrent én uke. Det tar dermed ca. fem uker fra seponering til legemidlet er helt ute av kroppen. På tilsvarende måte vil det ta fem uker fra man starter behandling med en fast dose digitoksin til man når likevekt og forhåpentligvis får optimal klinisk effekt. Dette kan være uakseptabelt lang tid. For å oppnå tilstrekkelig høye konsentrasjoner raskere, kan man i slike tilfeller gi en metningsdose (ladningsdose), dvs. at man til å begynne med gir en eller et fåtall enkelt-doser som er høyere enn den dosen som skal brukes ved langtidsbehandling (fig 2). En ulempe med bruk av metningsdoser kan imidlertid være at risikoen for initiale bivirkninger øker.

Noen legemidler har aktive metabolitter med lange halveringstider. Den selektive se-

rotoninreopptakshemmeren fluoksetin har en halveringstid på 1–3 døgn, men den aktive metabolitten norfluoksetin har en halveringstid på to uker eller mer. Det kan dermed ta 2–3 måneder før legemidlet er helt ute av kroppen. Det antiarytmiske midlet amiodaron har en halveringstid på 1–3 måneder, og det kan dermed ta opptil et års tid før legemidlet er helt ute av kroppen. Det kan derfor oppstå interaksjoner med fluoksetin eller amiodaron og andre legemidler i lang tid etter at disse midlene er seponert.

Diazepam har en halveringstid på 1–2 døgn, mens den aktive metabolitten desmetyldiazepam har en halveringstid på opptil fire døgn. Hvis man starter med behandling med diazepam, kan doseavhengige bivirkninger og toksiske fenomener som svimmelhet, ustøhet og uttalt sedasjon eller somnolens på grunn av opphopning av desmetyldiazepam oppstå først flere uker etter påbegynt behandling. I slike tilfeller vil det kunne være vanskeligere å sette symptomene i sammenheng med legemiddelbehandlingen enn hvis symptomene oppstår kort tid etter behandlingsstart.

1. og 0. ordens kinetikk

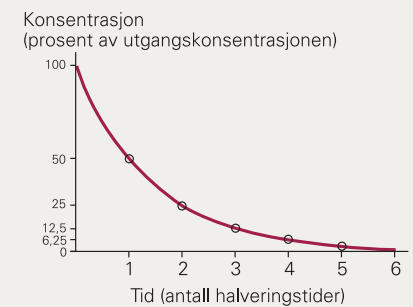
For de fleste legemidler finnes det legemiddelmetaboliserende enzymer i stort overskudd i kroppen. Da er nedbrytningshastigheten proporsjonal med legemiddelmengden, den samme prosentandelen av gjenværende stoff brytes ned til enhver tid, og halveringstiden blir konstant. Dette kalles 1. ordens kinetikk.

Noen legemidler foreligger så høye konsentrasjoner at de aktuelle legemiddelmetaboliserende enzymene ikke klarer å ta unna alt – de er mettet med legemiddel. Det er da ikke en konstant prosentvis andel av gjenværende stoff som brytes ned til enhver tid, men en konstant mengde. Halveringstiden blir ikke lenger den samme uavhengig av plasmakonsentrasjonen, men øker jo høyere plasmakonsentrasjonen (og dosen) er. Parallelt med at halveringstiden øker, reduseres clearance tilsvarende. Det klassiske eksemplet på et slikt stoff er etanol, der en konstant mengde, vanligvis 0,1–0,3 promille, brytes ned per time. Dette kalles 0. ordens kinetikk. Ved promillennivåer på under ca. 0,2 er imidlertid ikke enzymet alkoholdehydrogenase lenger mettet, og etanol brytes ned etter 1. ordens kinetikk.

Noen eksempler på legemidler med 0. ordens kinetikk ved terapeutisk dosering er salisylsyre (metabolitten til acetylsalisylsyre), fenytoin, teofyllin og koffein. En praktisk konsekvens av dette er at små endringer i dosen kan føre til betydelige endringer i plasmakonsentrasjonen. Dette er spesielt viktig å ta hensyn til for legemidler med liten terapeutisk bredde, som fenytoin og teofyllin, der små doseøkninger i verste fall kan gi en økning fra terapeutiske til toksiske konsentrasjoner.

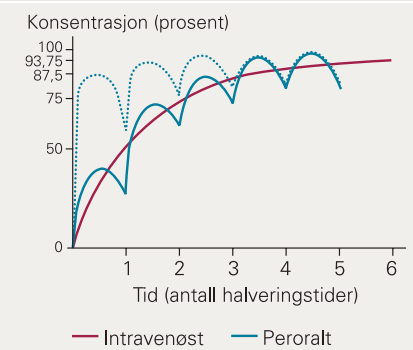
En rekke legemidler kan utvise 0. ordens kinetikk ved inntak i overdose selv om de

Figur 1



Eliminasjon av et legemiddel etter avsluttet behandling. Etter fem ganger legemidlets halveringstid er det kun igjen 3,125%. Da kan ikke legemidlet lenger forventes å utøve noen farmakologiske effekter, og man kan i praksis si at alt legemiddel er ute av kroppen

Figur 2



Økning av plasmakonsentrasjonen av et legemiddel ved gjentatt dosering. I dette tilfellet er doseringsintervallet peroral det samme som legemidlets halveringstid. Det tar fem ganger legemidlets halveringstid før man når likevekt. Hvis man ønsker en raskere innsettende effekt, kan man gi en metningsdose som for eksempel kan være tre ganger vedlikeholdsdosen (stiplet linje)

ikke gjør det ved terapeutiske doser. Den praktiske konsekvensen av dette er at den faktiske halveringstiden kan bli langt høyere ved inntak i overdoser enn ved terapeutisk bruk, noe som igjen betyr at det kan ta betydelig lengre tid enn fem ganger den oppgitte halveringstiden før legemidlet er ute av kroppen og de toksiske symptomene forsvinner.

Litteratur

- Slørdal L, Spigset O. Grunnleggende farmakokinetikk – absorpsjon. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 886–7.
- Slørdal L, Spigset O. Grunnleggende farmakokinetikk – distribusjon. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 1007–8.
- Spigset O, Slørdal L. Grunnleggende farmakokinetikk – eliminering. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 1181–2.