

Legemidler i praksis

Grunnleggende farmakokinetikk – absorpsjon

Faget farmakologi omfatter farmakodynamikk (hva legemidlet gjør med kroppen) og farmakokinetikk (hva kroppen gjør med legemidlet). Farmakokinetikken bruker et formelverk og forskjellige modeller i beskrivelsen av legemidlenes skjebne i kroppen, og en slik tilnæringsmåte kan bidra til at fagområdet virker utilgjengelig. De farmakokinetiske begrepene har imidlertid basis i funksjonell fysiologi som både er forståelig og enkel. Dette vil vi forsøke å formidle i fire artikler. Absorpsjon, distribusjon, eliminering og likevekt er fire nøkkeler i det farmakokinetiske begrepsapparatet. I denne første artikkelen omtales absorpsjonen av legemidler.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Lars Slørdal
Olav Spigset

olav.spigset@legemidler.no
Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7489 Trondheim
og
Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

For å nå frem til den systemiske sirkulasjonen må et legemiddel passere en rekke biologiske membraner. Disse membranene må ikke virke som passasjehindre for stoffer som cellene trenger. Vitaminer, aminosyrer, nukleotider og glukose er eksempler på molekyler som krysser membranene ved hjelp av spesifikke og ofte energikrevende transportmekanismer. Den kvantitativt viktigste transportmåten for legemidler over biologiske membraner er likevel passiv diffusjon. Den tette oppbygningen av de biologiske membranene med hydrofile (vannløselige) overflater og et hydrofobt (vannavstøtende) indre utgjør et passasjehinder. Molekyler

som skal passere, må derfor være både vann- og fettløselige, relativt små og må foreligge i uionisert form.

Legemiddelformer

Legemidler finnes i et utall av former: til injeksjon, som tabletter, som stikkpiller, i plasterform etc. I mange tilfeller må legemidlet transporteres via blodet til virkestedet. Legemiddeltilførsel kan i prinsippet inndeles ut fra hvorvidt legemidlet på sin vei til den systemiske sirkulasjonen går gjennom eller utenom leveren. Alle legemidler som inntas gjennom munnen og som svelges, vil absorberes fra tarm og passere vena porta og leveren på sin videre vei. Fordi munnslimhinnen og distale rectum ikke har venedrenasje til vena porta, vil for eksempel resoribletter, sugetabletter, munnspray, «lollypops» og suppositorier kunne unngå å ta portaveien. Veien gjennom vena porta/leveren kalles den enterale ruten. Alt annet, uavhengig av om legemidlet injiseres, tas som et suppositorium eller klebes på huden i plasterform, er parenterale (gresk: para = utenom, enteron = tarm) administrasjonsformer.

Hindre på veien

To sentrale faktorer som bestemmer et legemiddels absorpsjonsgrad er legemidlets – dvs. virkestoffets – fysisk-kjemiske egenskaper og måten det tilføres på. De viktigste fallgruvene for et legemiddel som gis enteralt omtales i det følgende med noen eksempler.

Passasje til ventrikkelen

Studier har vist at tablettinntak er en mer usikker tilførselsmåte enn man i utgangspunktet skulle tro. Tablettene kan ofte gjenfinnes i svelg eller øvre del av spiserør i timer etter at de er tatt. Dette kan forsinke eller helt hindre ønskede legemiddeffekter, og kan også forårsake slimhineskader, slik det blant annet kan skje med kaliumtabletter, jerntabletter og bisfosfonater. Problemet kan minimaliseres ved at tabletter formuleres slik at passasjen til magesekken ikke hindres, og ved at de tas i oppreist stilling og sammen med rikelig med væske.

Omdanning i ventrikkelen

Magesyre, som har en pH på ca. 1, kan utsette legemiddelmolekyler for store kjemiske påkjenninger. Det første penicillinet, benzylpenicillin, kunne ikke gis i tablettform fordi molekylet ble ødelagt i det sure miljøet i ventrikkelen. Kjemisk modifikasjon til fenoksymetylpenicillin gjorde molekylet syre-

Tabell 1 Gjennomsnittlig oral biotilgjengelighet (F) for noen mye brukte legemidler (1)

Virkestoff	F
Morfin	0,3
Kodein	0,5
Metadon	0,9
Glyseroltrinitrat	< 0,01
Isosorbiddinitrat	0,2
Isosorbidmononitrat	0,9
Diazepam	1
Oksazepam	1
Amitriptylin	0,5
Citalopram	0,8
Fluoksetin	> 0,8
Alendronat	0,07

stabil, problemet var overvunnet og verden hadde et peroralt penicillinpreparat.

Ventrikkeltømmingshastighet

De fleste legemidlene som inntas i tablettform, tas ikke opp gjennom ventrikkelslimhinnen, men gjennom tynntarmsmucosa. Inntak av legemidler som forsinke ventrikkeltømmingen, som for eksempel antikolinerge stoffer, kan forsinke opptaket og effekten av legemidler som tas opp fra tyntarm. Etter overdoser av antikolinergika som for eksempel trisykliske antidepressive stoffer, kan man gjenfinne deler av dosen i magesekken lang tid etter at inntaket fant sted.

Oppløsnings- eller utløsningshastighet

Et eksempel på hvordan endringer av en legemiddelformulering kan endre et legemidlets effektprofil er morfin depottabletter, som har salgsnavnet Dolcontin. Disse

! Hovedbudskap

- For å bli effektivt absorbert må et legemiddelmolekyl være lite, uionisert og både vann- og fettløselig
- Legemidler når blodsirkulasjonen via en av to veier: enteralt, dvs. via tarm, vena porta og lever, eller parenteralt, dvs. utenfor tarm, vena porta og lever
- Hvor stor andel av en gitt legemiddelmengde som når blodsirkulasjonen, uttrykkes i begrepet biologisk tilgjengelighet

tablettene er formulert slik at virkestoffet morfin, som har en kort halverings- og virketid, avgis jevnt og over en periode på ca. $\frac{1}{2}$ døgn. Dette er en fordel for smertepasienter, men kan være en ulempe for personer på jakt etter rusopplevelser.

Transittid i tarm

Passasjetiden i tynntarmen vil kunne påvirke hvor stor del av en inntatt dose som vil bli absorbert. For eksempel kan samtidig inntak av motilitetsøkende stoffer, som det kvalmestillende legemidlet metoklopramid, føre til raskere ventrikkeltømming og dermed raskere opptak og ev. sterkere effekt av andre midler som tas opp i blodet fra tynntarmen.

Første passasjeeffekt

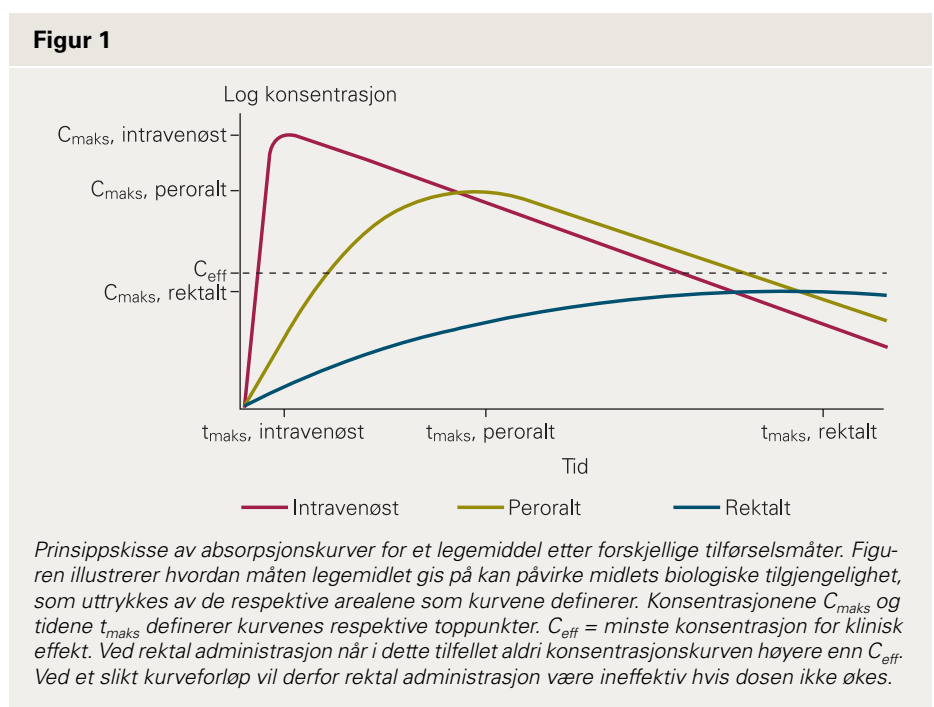
På veien fra tarmlumen til den systemiske sirkulasjonen finnes legemiddelmetaboliserende enzymer. Mesteparten av disse er lokalisert i leveren, men det finnes også eksempler på at cellene i tarmmucosa kan metabolisere legemidler. Hvis en betydelig del av tilført legemiddel inaktiveres ved slik presystemisk metabolisme, kalles dette en første passasjeeffekt. Glyceroltrinitrat (nitroglyserin) er et eksempel på et legemiddel som totalt inaktiveres i løpet av sin første passasje gjennom leveren, og som derfor ikke har effekt når det gis enteralt (tab 1).

Biologisk tilgjengelighet,

C_{maks} og t_{maks}

Nettoresultatet av alle disse, og andre, fallgruver på medikamentets vei mot den systemiske sirkulasjonen, uttrykkes som legemidlets biologiske tilgjengelighet eller biotilgjengelighet. Den biologiske tilgjengeligheten er naturligvis avhengig av virkestoffets egenskaper og administrasjonsmåte og kan også endres av hvordan legemidlet formuleres. Dette betyr blant annet at to forskjellige formulerte tabletter med samme mengde identisk virkestoff kan ha ulik biologisk tilgjengelighet og dermed også forskjellig effekt. Enkelte depottabletter har lavere biotilgjengelighet enn vanlige tabletter, noe det må tas hensyn til ved valg av dosering. For eksempel tilsvarer effekten av 30 mg Lasix Retard (med virkestoffet furosemid) depottabletter 20 mg av standardformulert Lasix.

Den biologiske tilgjengeligheten oppgis i regelen som et forholdstall mellom to arealer som defineres av de respektive tid/konsentrasjonskurvene og hvor brøkens



nevner utgjøres av gullstandarden, som er den intravenøse tilførselen. Biotilgjengeligheten oppgis dermed som forholdstall mellom 0 og 1 eller som et prosenttall, og symboliseres ofte med bokstaven F. Hvis man for eksempel ønsker å bestemme den biologiske tilgjengeligheten for morfinmikstur, tas serielle blodprøver fra forsøkspersoner etter inntak av for eksempel 10 mg mikstur gitt peroralt og etter 10 mg morfin gitt intravenøst. Forholdet mellom de arealene som defineres etter de to inntaksmåtene, gir biotilgjengeligheten, som for morfin typisk er ca. 0,3 (eller 30%). Dette betyr at hvis man skal gå over fra parenteralt til peroralt morfin, må dosen i gjennomsnitt tredobles for å få samme effekt. Den biologiske tilgjengeligheten kan på denne måten bestemmes for alle legemidlets administrasjonsformer. Intravenøs tilførsel resulterer alltid i en biotilgjengelighet på 1 (eller 100%). Tabell 1 angir oral biotilgjengelighet for noen mye brukte legemidler (1). Vær oppmerksom på at lav oral biotilgjengelighet i seg selv ikke utelukker at legemidlet kan gis enteralt; når det gjelder for eksempel bisfosfonater som alendronat, kan lav biotilgjengelighet kompenseres ved tilsvarende doseøkninger. I andre tilfeller, som i eksemplet med glyse-

roltrinitrat, vil den lave biotilgjengeligheten føre til at midlet må administreres på annen måte enn enteralt (tab 1).

Variabelen biologisk tilgjengelighet er utelukkende kvantitativ og forteller ikke noe om forløpet av tid/konsentrasjonskurven etter inntak av et medikament. Sammen kan variablene C_{maks} (den maksimale konsentrasjonen) og t_{maks} (tid fra inntak til C_{maks} oppnås) definere kurveforløpets toppunkt entydig (fig 1). Alle disse tre variablene bør være kjent før man kan ha velfunderte forventninger om et legemidlets effekter. Man kan for eksempel tenke seg at et antibiotikum i pilleform kan være uvirksomt til tross for en relativt høy biotilgjengelighet hvis kurveforløpet er forsinket på en slik måte at C_{maks} ikke overstiger midlets minste mikrobeinhiberende konsentrasjon (som tilsvarer C_{eff} i figur 1). Et annet eksempel er at selv om paracetamol brusetabletter og ordinære tabletter har samme biotilgjengelighet, har brusetablettene en raskere innsettende effekt fordi tiden til C_{maks} oppnås er kortere.

Litteratur

1. Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A et al, red. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10. utg. New York: McGraw-Hill, 2001.