

## Ćwiczenie 7

### Interpretacja zmian stężenia fenytoiny w próbkach klinicznych w fazie eliminacji, przy zastosowaniu równań Michaelisa-Menten i Lineweavera-Burka

#### Cel ćwiczenia

Wyznaczenie parametrów farmakokinetyki nieliniowej: szybkości maksymalnej procesu eliminacji  $V_{max}$  i stałej Michaelisa  $K_m$ , przy zastosowaniu różnych założeń metodycznych oraz obliczenie nowej dawki fenytoiny dla pacjenta.

#### Wymagane zagadnienia

Pojęcie farmakokinetyki liniowej i nieliniowej, kinetyka reakcji zerowego i pierwszego rzędu, kinetyka reakcji enzymatycznej wg modelu Michaelisa-Menten, farmakokinetyczna interpretacja parametrów  $V_{max}$  i  $K_m$ .

#### Wprowadzenie

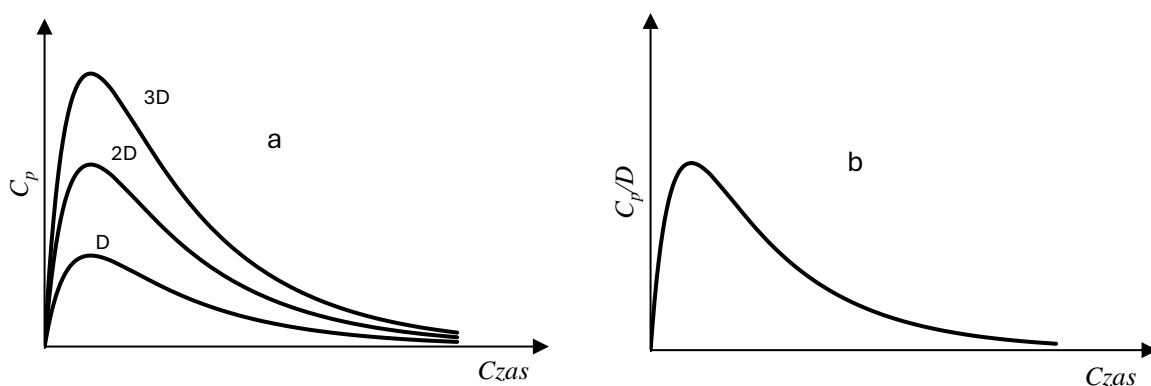
Dla większości stosowanych obecnie leków eliminacja z ustroju zachodzi zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu, tzn., że szybkość procesu eliminacji leku z krwi (osocza, surowicy), czy innych miejsc w kompartmentcie centralnym, takich jak narządy silnie ukrwione: serce, płuca, wątroba czy z płynu międzykomórkowego jest proporcjonalna do aktualnego stężenia. Zatem największą szybkość obserwujemy przy dużych stężeniach, natomiast wraz ze zmniejszeniem się stężenia szybkość maleje.

$$-\frac{dC}{dt} = k \cdot C^n \quad (7.1)$$

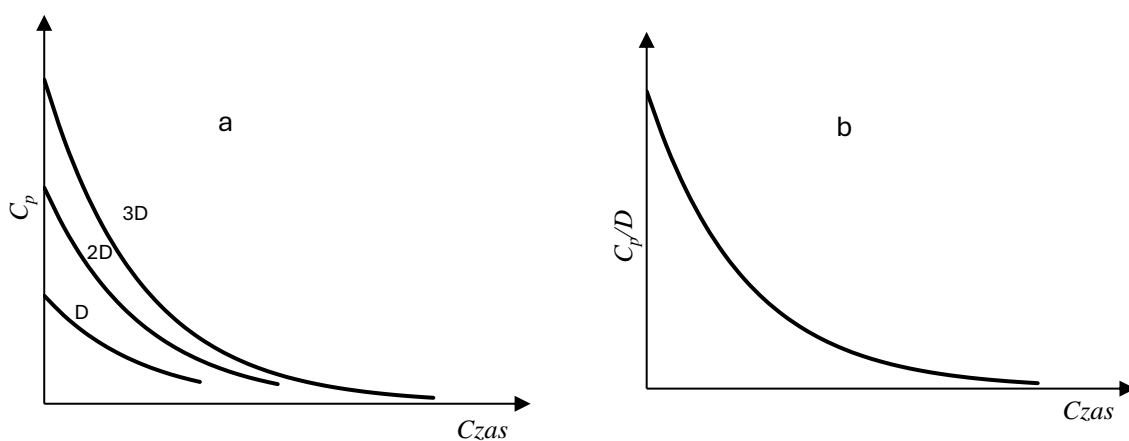
gdzie  $n$  – rzędowość procesu eliminacji, która w tym przypadku wynosi 1; minus (-) oznacza, że leku ubywa z miejsca, w którym jest mierzony.

Obliczone parametry farmakokinetyczne nie będą się zmieniały u tych samych osób wraz ze zmianą dawki. Farmakokinetykę, która spełnia powyższe założenie określamy terminem *farmakokinetyki liniowej*. Farmakokinetyka liniowa dotyczy nie tylko procesu eliminacji, może też dotyczyć absorpcji czy dystrybucji. Zasady farmakokinetyki liniowej oparte na ocenie zmian stężeń leku po podaniu dożylnym oraz pozanaczyniowym jednorazowej dawki, w stanie stacjonarnym oraz na podstawie AUC przedstawiono na wykresach (Ryc. 7.1–7.3).

Podanie pozanaczyniowe

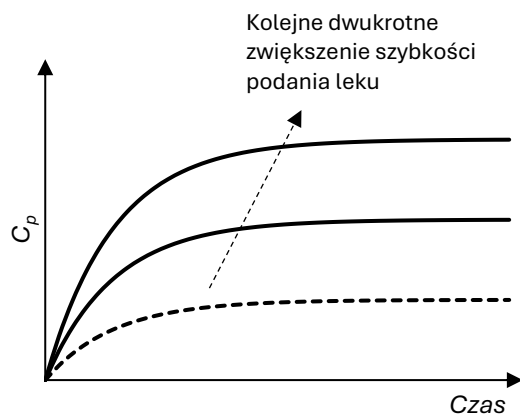


Podanie dożylnie

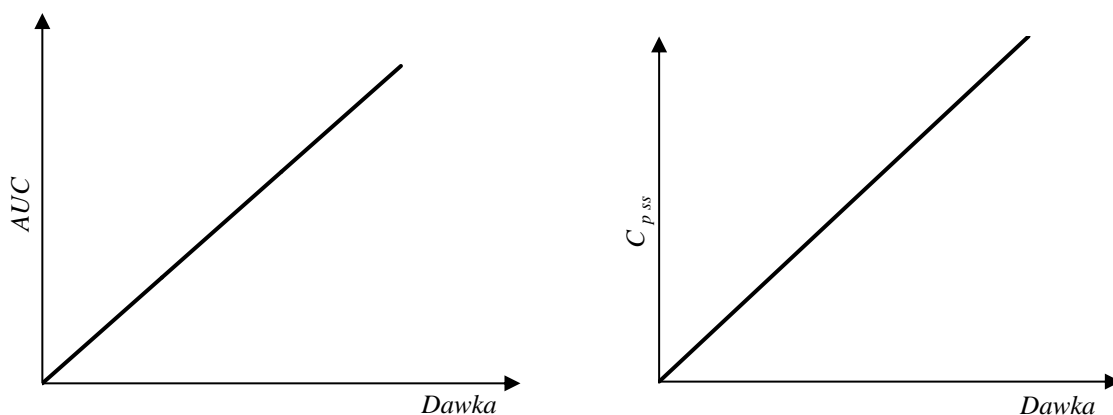


**Ryc. 7.1** Farmakokinetyka liniowa. (a) stężenia leku w osoczu ( $C_p$ ) zmieniają się proporcjonalnie do dawki (D), (b) stężenie normalizowane do dawki leku ( $C_p/D$ ) (Źródło: Opracowanie własne)

Liniowość farmakokinetyki można też ocenić analizując pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC - Area Under Curve) czy wielkości stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu ( $C_{pss}$ ) po podaniu zwiększających się dawek leku. Proporcjonalny przyrost AUC czy  $C_{pss}$  wraz z dawką wskazuje na liniową farmakokinetykę.



**Ryc. 7.2** Farmakokinetyka liniowa po podaniu leku we wlewie dożylnym. Zwiększenie szybkości podawania leku powoduje proporcjonalne zwiększenie jego stężenia we krwi w stanie stacjonarnym (Źródło: Opracowanie własne)



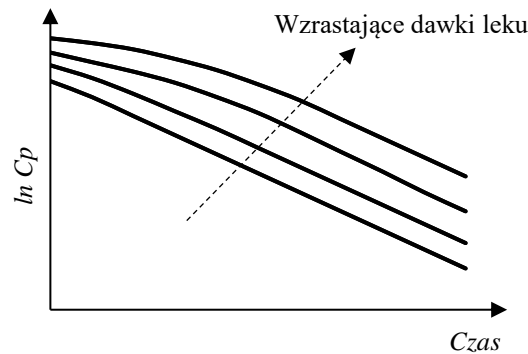
**Ryc. 7.3** Farmakokinetyka liniowa.  $AUC$  i  $C_{p,ss}$  proporcjonalnie zwiększają się wraz z dawką leku (szybkością podawania) (Źródło: Opracowanie własne)

Odmienna sytuacja występuje w farmakokinetyce nieliniowej. Wówczas będziemy obserwować nieproporcjonalny wzrost stężenia leku w organizmie przy zwiększających się dawkach. Spowoduje to nieprzewidywalne konsekwencje kliniczne, stąd będzie istniała konieczność bardziej złożonego podejścia do farmakoterapii lekami, które wykazują farmakokinetykę nieliniową.

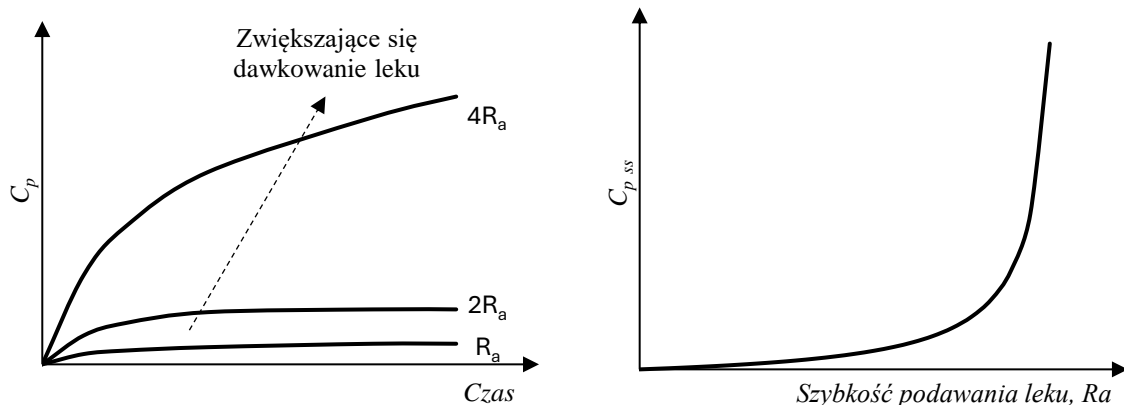
W jaki sposób można stwierdzić nieliniowy charakter farmakokinetyki? Podobnie jak w przypadku farmakokinetyki liniowej można ocenić na podstawie zmian stężenia, jak i parametrów farmakokinetycznych. Obrazem wskazującym na farmakokinetykę nieliniową eliminacji jest brak prostoliniowego przebiegu zmian stężenia leku w układzie

półlogarytmicznym przy wzrastających dawkach leku (Ryc. 7.4). Wówczas nie można znormalizować stężeń do dawki ( $C_p/D$ ) tak, żeby otrzymać stałą wartość w całym zakresie stężeń, jak to jest w przypadku farmakokinetyki liniowej (Ryc. 7.1).

Zasady farmakokinetyki nieliniowej opartej na ocenie zmian stężeń leku po podaniu dożylnym, pozanaczyniowym jednorazowej dawki jak i w stanie stacjonarnym oraz na podstawie AUC przedstawiono na wykresach (Ryc. 7.4–7.7).



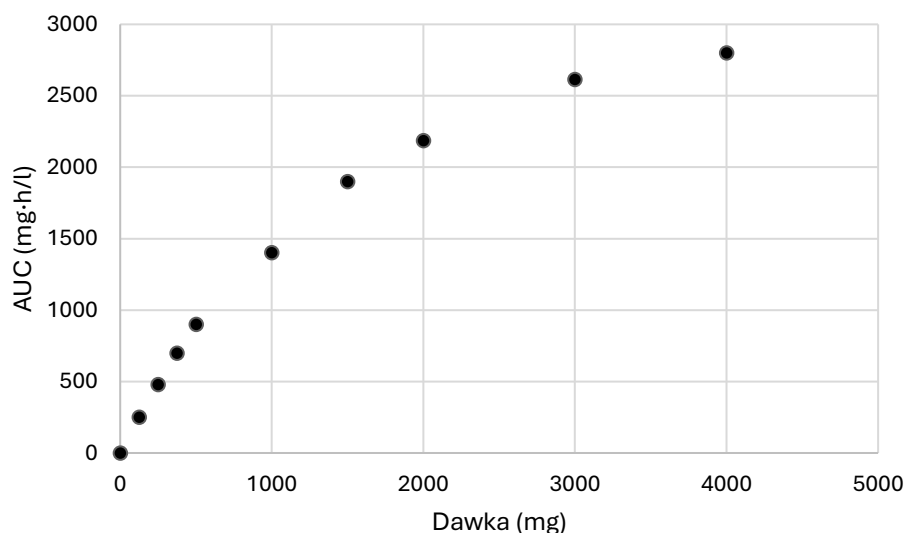
**Ryc. 7.4** Farmakokinetyka nieliniowa. Podanie jednorazowej iniekcji dożylnnej. W miarę zwiększania szybkości podawania – dawki leku zmienia się charakter farmakokinetyki fazy eliminacji z liniowej przy najniższych stężeniach do wyraźnie nieliniowej przy wyższych krzywych zmian stężenia w czasie (Źródło: Opracowanie własne)



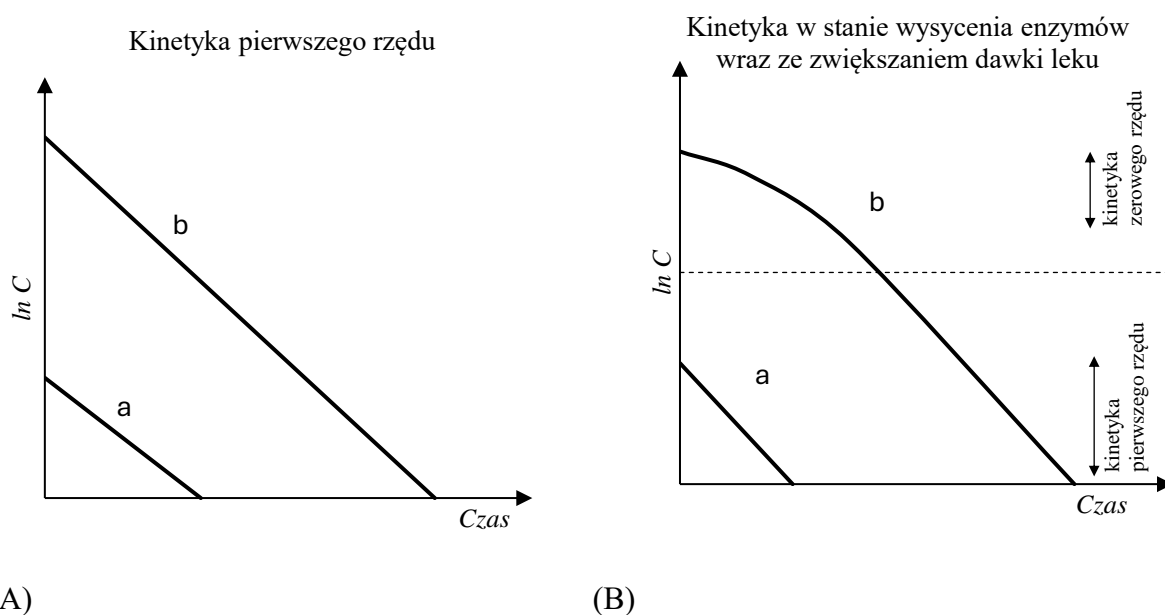
(a)

(b)

**Ryc. 7.5** Farmakokinetyka nieliniowa. Zmiany stężenia przy zwiększających się dawkach dożylnych – szybkościach podawania leku ( $R_a$  – rate of administration): (a) – nieproporcjonalny wzrost stężenia w osoczu obserwowany jest przy najwyższej dawce ( $4R_a$ ), (b) – nieproporcjonalny wzrost stężenia leku w stanie stacjonarnym, w osoczu,  $C_{p,ss}$ , wraz ze zwiększającą się szybkością podawania leku (Źródło: Opracowanie własne)



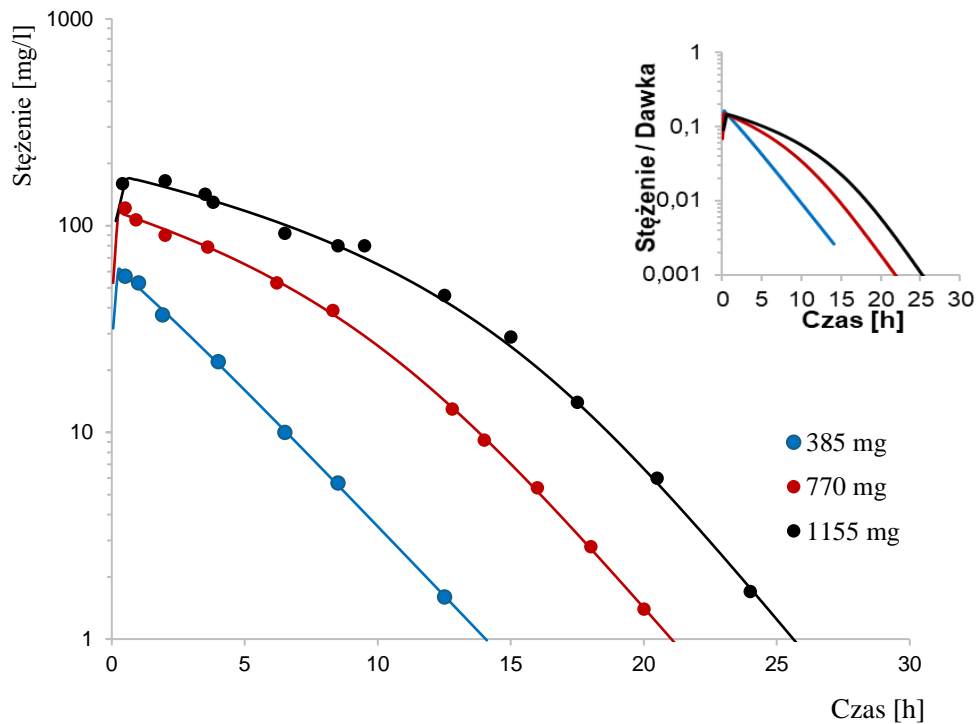
**Ryc. 7.6** Farmakokinetyka nieliniowa (+)-naproksenu. Nieproporcjonalny wzrost AUC obserwowany przy większych dawkach leku (Źródło: Opracowanie własne)



**Ryc. 7.7** Porównanie farmakokinetyki liniowej i nieliniowej (Źródło: Opracowanie własne)

Kinetyka liniowa pierwszego rzędu (Ryc. 7.7A). Mimo zwiększonej dawki leku zmiany stężenia ( $\ln C$ ) w układzie półlogarytmicznym przebiegają z takim samym nachyleniem – z taką samą stałą szybkości eliminacji. Kinetyka nieliniowa (Ryc. 7.7B) – pojemnościowo ograniczona farmakokinetyka przy dużej dawce leku (b) w porównaniu do liniowej przy mniejszej dawce (a). Przy wyższych stężeniach leku, przy wysyconych enzymach metabolizujących lek, zmiany stężenia przebiegają wg kinetyki zerowego rzędu. W miarę zmniejszania się stężenia eliminacja przebiega zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu.

Przykładem nieliniowej farmakokinetyki przy zwiększającej się dawce leku jest eliminacja kwasu salicylowego (Ryc. 7.8).



**Ryc. 7.8** Farmakokinetyka nieliniowa salicylanów w osoczu, po doustnym podaniu (Źródło: Opracowanie własne)

Zmiany stężenia kwasu salicylowego w skali półlogarytmicznej po podaniu dawek 385 mg, 770 mg i 1155 mg (Ryc. 7.8). Po dawce 385 mg obserwuje się prostoliniowy przebieg zmian stężenia zgodnie z regułami farmakokinetyki liniowej I rzędu. W miarę zwiększania dawek do 770 i 1155 mg zmiany stężenia salicylanów zachodzą wg reguł farmakokinetyki nieliniowej. W wyższych stężeniach obserwuje się farmakokinetykę zerowego rzędu, natomiast w niższych stężeniach pierwszego rzędu. Wykres wewnętrzny przedstawia zależność stężenia normalizowanego do dawki w czasie. Brak nakładania się wykresów potwierdza nieliniowość procesu eliminacji salicylanów z organizmu.

Tabela 7.1 Porównanie farmakokinetyki liniowej i nieliniowej

<b>Liniowa</b> (niezależna od dawki leku)	<b>Nieliniowa</b> (zależna od dawki leku)
Procesy ADME spełniają założenia farmakokinetyki pierwszego rzędu	Przynajmniej jeden z procesów ADME jest wysycony
Parametry farmakokinetyczne ( $Cl$ , $V_d$ , $F$ , $K_a$ , $t_{0,5}$ ) są stałe, nie zależą od dawki	Jeden lub więcej parametrów zależy od dawki
AUC jest proporcjonalne do dawki	AUC nie wzrasta proporcjonalnie do dawki. Może zwiększać się jak i zmniejszać w odniesieniu do zmian wg farmakokinetyki liniowej
Profile stężenie / dawka – czas nakładają się dla wszystkich dawek	Profile stężenie / dawka – czas nie nakładają się dla różnych dawek

Źródło: Opracowanie własne

Nieliniowy charakter farmakokinetyki leków może dotyczyć wszystkich etapów losów leku w ustroju. Nieliniowe procesy są najczęściej efektem wysycenia mechanizmów, które mogą występować w fazie absorpcji, dystrybucji, metabolizmu czy wydalania. Najczęściej nieliniową farmakokinetykę obserwuje się, gdy stężenia terapeutyczne są na tyle duże, żeby wysycić enzymy czy białka biorące udział w procesie ADME. Dla niektórych leków podawanych w dawkach terapeutycznych często jeden z tych procesów może zostać wysycony i określany jest procesem o ograniczonej pojemności. Różne są przyczyny nieliniowej farmakokinetyki. Przykładowe procesy, w których leki wykazują nieliniową farmakokinetykę przedstawiono w Tabeli 7.2.

Tabela 7.2 Procesy, w których leki wykazują farmakokinetykę nieliniową

<b>Proces farmakokinetyczny</b>	<b>Mechanizm</b>	<b>Leki</b>
Wchłanianie z przewodu pokarmowego	nasycony transport w jelita	ryboflawina, gabapentyna, baklofen, l-dopa,

	metabolizm jelitowy	propranolol, salicylamid
	ograniczona rozpuszczalność lecz duża dawka	chlorotiazyd, gryzeofulwina, danazol
Dystrybucja	nasycone wiązanie z białkiem osocza	lidokaina, kwas salicylowy, fenytoina, naproksen, warfaryna, dizopiramid, ceftriakson
	wiązanie z tkankami	prednizolon, imipramina
	wysycony transport w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF transport)	penicyliny benzylowe
	wychwyty komórkowy	metocylicyna
	wysycony transport do i z tkanek	metotreksat
Metabolizm	nasycony metabolizm	fenytoina, kwas salicylowy, teofilina, kwas walproinowy
	indukcja enzymatyczna	karbamazepina
	zmieniony przepływ wątrobowy	propranolol, werapamil
	hamowanie przez metabolit	diazepam, worykonazol
Wydalenie	sekrecja kanalikowa	mezlocylina
	wydalenie z żółcią	jodopamid
	krażenie jelitowo-wątrobowe	Piroksykam, ezetymib, kwas mykofenolowy

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Ritschel WA. & Kearns GL.





Szybkość reakcji ( $V$ ) przy dowolnym stężeniu substratu ( $C$ ) wyraża się wzorem:

$$V = -\frac{dC}{dt} = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C} \quad (7.2)$$

gdzie:

$V$  – szybkość procesu

$K_m$  – stała Michaelisa określa powinowactwo substratu do enzymu, tj. wartość stężenia substratu ( $C$ ), przy którym reakcja enzymatyczna osiąga szybkość równą połowie szybkości maksymalnej,  $V_{\max}$

$V_{\max}$  – szybkość maksymalna reakcji enzymatycznej. Maksymalna ilość leku wyeliminowana z organizmu w czasie, np. mg/24 h lub stężenie wydalanego leku w jednostce czasu, np. mg/l/h

Jeżeli szybkość eliminacji  $V$  wyrażamy w jednostce (mg/l/h), a  $V_{\max}$  (mg/h), to musimy uwzględnić objętość dystrybucji,  $V_d$  (l), wówczas równanie przyjmie postać:

$$V = -\frac{dC}{dt} = \frac{V_{\max} \cdot C}{(K_m + C) \cdot V_d} \quad (7.3)$$

Istnieją dwie możliwości ograniczenia równania Michaelisa-Menten, w wyniku których uzyskujemy równanie zerowego rzędu dla dużych stężeń i pierwszego rzędu dla małych stężeń substratu. Przyjmując założenie, że stężenie substratu (leku) jest dużo większe od stałej  $K_m$  ( $C \gg K_m$ ), wówczas uzyskujemy równanie zerowego rzędu ze względu na substrat:

$$V = -\frac{dC}{dt} = V_{\max} \quad (7.4)$$

po rozwiązaniu przez całkowanie otrzymuje się równanie liniowe zerowego rzędu, a z nachylenia równania wyznacza się  $V_{\max}$

$$C = C_0 - V_{\max} \cdot t \quad (7.5)$$

Przy założeniu, że stężenie leku jako substratu reakcji enzymatycznej jest dużo mniejsze od stałej  $K_m$  ( $C \ll K_m$ ), otrzymuje się równanie pierwszego rzędu ze względu na substrat:

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_{\max}}{K_m} \cdot C \quad (7.6)$$

po rozwiązaniu przez całkowanie otrzymujemy równanie liniowe pierwszego rzędu o nachyleniu  $V_{\max}/K_m$ , które wyraża stałą szybkości procesu, w tym przypadku eliminacji.

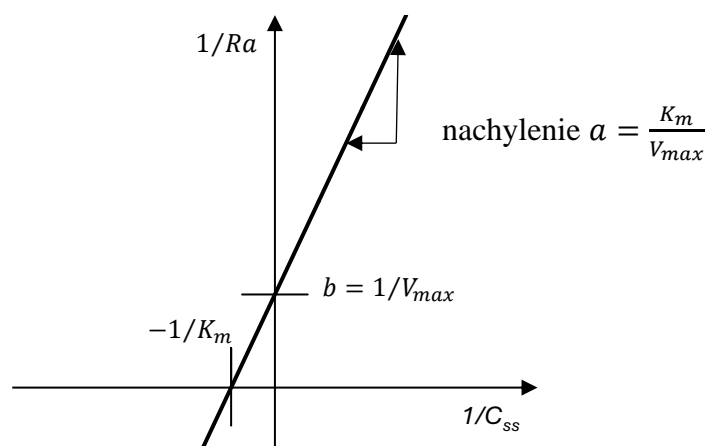
$$\ln C = \ln C_0 - \frac{V_{\max}}{K_m} \cdot t \quad (7.7)$$

Z powyższych założeń wynika, że przy stosunkowo małych stężeniach leku, kiedy enzym katalizujący metabolizm nie zostanie wysycony wówczas proces ten podlega zasadom kinetyki pierwszego rzędu (równanie 7.1). Dotyczy to większości leków występujących w stężeniach terapeutycznych. Natomiast przy zwiększonym stężeniu, powodującym całkowite wysycenie enzymów biorących udział w danym procesie, przebieg zmian stężenia leku zachodzi zgodnie z kinetyką zerowego rzędu, gdzie szybkość eliminacji,  $V$ , jest stała i równa szybkości maksymalnej,  $V_{\max}$ .

Graficzne wyznaczenie stałej Michaelisa  $K_m$  z krzywej Michaelisa-Menten jest obarczone znacznym błędem. W praktyce równanie Michaelisa-Menten przekształca się w równanie linii prostej przez jego odwrotność i otrzymuje się liniowe równanie Lineweavera-Burka. Z tego równania wyznacza się  $V_{\max}$  i  $K_m$  na podstawie współczynników regresji  $a$  i  $b$  obliczonych metodą najmniejszych kwadratów, gdzie  $a = K_m/V_{\max}$ ,  $b = 1/V_{\max}$

Przy założeniu, że szybkość reakcji enzymatycznej,  $V$ , jest równa szybkości podawania leku,  $R_a$ , równanie Lineweavera-Burka przyjmie postać:

$$\frac{1}{R_a} = \frac{K_m}{V_{\max}} \cdot \frac{1}{C_{ss}} + \frac{1}{V_{\max}} \quad (7.8)$$



**Ryc. 7.10** Wyznaczenie parametrów farmakokinetycznych  $V_{\max}$  i  $K_m$  reakcji katalizowanej enzymatycznie na podstawie wykresu Lineweavera-Burka (Źródło: Opracowanie własne)

### ***Klirens***

Klirens definiuje się jako objętość krwi (osocza lub surowicy) oczyszczonej w jednostce czasu i posiada wymiar objętość/czas. Definicję klirensu wyprowadza się z zależności zmian szybkości eliminacji leku z organizmu w zależności od jego stężenia w osoczu:

$$V = Cl \cdot C_p \rightarrow Cl = \frac{V}{C_p} \quad (7.9)$$

gdzie: Cl – klirens (l/h; ml/min), V – szybkość eliminacji leku (ilość/czas, np. mg/h),  $C_p$  – stężenie leku w osoczu (np. mg/l)

Szybkość eliminacji leku o farmakokinetyce nieliniowej można opisać korzystając z równania Michaelisa-Menten, stąd klirens wynosi:

$$Cl = \frac{V}{C_p} = \frac{V_{\max}}{K_m + C_p} \quad (7.10)$$

Przy niskich stężeniach ( $C_p \ll K_m$ ) można się spodziewać, że klirens będzie miał stałą wartość, jak to wynika z równania:

$$Cl = \frac{V_{\max}}{K_m} \quad (7.11)$$

gdzie  $V_{\max}$  i  $K_m$  to stałe.

W sytuacji, gdy mamy do czynienia z wysokimi stężeniami leku ( $C_p \gg K_m$ ) jego klirens całkowity będzie zależał od stężenia  $C_p$ :

$$Cl = \frac{V_{\max}}{C_p} \quad (7.12)$$

### ***Biologiczny okres półtrwania***

W farmakokinetyce liniowej biologiczny okres półtrwania jest wielkością stałą.

Z zależności  $Cl = V_d \cdot k$  wyznaczmy stałą szybkości eliminacji  $k = \frac{Cl}{V_d}$ , którą to wartość

podstawiamy do równania na czas  $t_{0,5}$ :

$$t_{0,5} = \frac{0,693}{k}$$

i otrzymujemy:

$$t_{0,5} = \frac{0,693 \cdot V_d}{Cl} \quad (7.13)$$

Natomiast w farmakokinetyce nieliniowej, przy stężeniach dużo większych od stężenia określonego dla  $K_m$  ( $C_p \gg K_m$ ) biologiczny okres półtrwania jest wprost proporcjonalny do stężenia, wówczas:

$$t_{0,5} = \frac{0,693 \cdot V_d \cdot (K_m + C_p)}{V_{max}} \quad (7.14)$$

Analizując farmakokinetykę fenytoiny, jej stężenie zwiększa się wraz z dawką osiągając nieproporcjonalnie wysoki wzrost w zakresie dużych dawek. Dzieje się tak ponieważ wraz ze wzrostem stężenia klirens zmniejsza się (równania 7.10 i 7.12), a biologiczny okres półtrwania  $t_{0,5}$  wzrasta z 12 godzin w niskich stężeniach fenytoiny i wynosi tydzień lub dłużej w wysokich stężeniach. To znaczy, że czas osiągnięcia stanu stacjonarnego może wynosić od 1 do 3 tygodni przy stężeniu fenytoiny w pobliżu górnej granicy zakresu terapeutycznego (20 mg/l). Ze względu na wydłużony czas  $t_{0,5}$  w zakresie terapeutycznym (10–20 mg/l) stężenie fenytoiny waha się nieznacznie w ciągu 24 godzin, co pozwala na jednokrotne pobieranie próbek krwi w celu monitorowania stężenia leku w dowolnym momencie między dawkami leku. Jeśli dawkowanie zostanie przerwane przy stężeniu w toksycznym zakresie, stężenie fenytoiny początkowo spada bardzo powoli i niewielka jego zmiana może utrzymywać się w ciągu kilku dni.

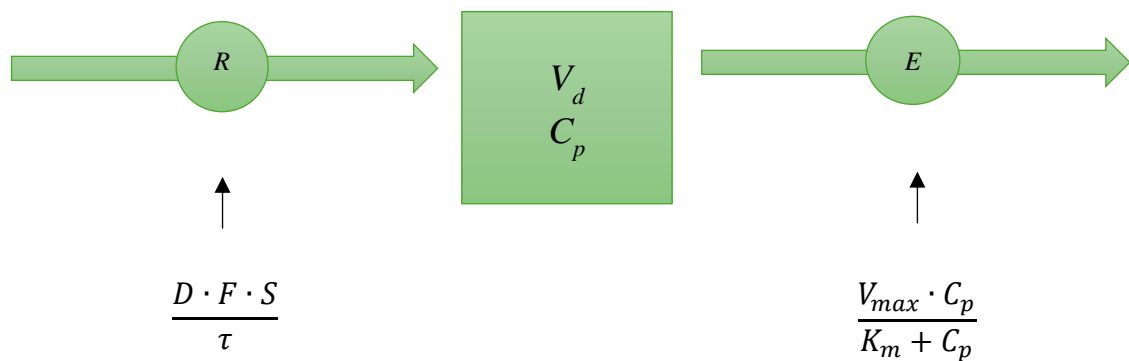
### **Farmakokinetyka nieliniowa w praktyce klinicznej**

Największe klinicznie konsekwencje farmakokinetyki nieliniowej dotyczą fazy eliminacji leku na drodze ograniczonego pojemnością enzymów procesu metabolizmu. W tym przypadku nie możemy zastosować stałych szybkości obliczonych z równania pierwszego rzędu. W tym celu do opisu zmian stężenia leku stosuje się równanie kinetyki wg modelu Michaelisa-Menten.

Równanie znalazło też zastosowanie do wyznaczania dawki leku – szybkości podawania leku, dla uzyskania określonego stężenia w stanie stacjonarnym. Szybkość podawania leku  $R_a$ , zastępuje szybkość  $V$  procesu metabolizmu leku, np. fenytoiny (Ryc. 7.9), która jest klasycznym przykładem leku o nieliniowej farmakokinetyce fazy eliminacji. Równanie Michaelisa-Menten wówczas przyjmuje postać:

$$R_a = \frac{D \cdot F \cdot S}{\tau} = \frac{V_{max} \cdot C_{p_{ss}}}{K_m + C_{p_{ss}}} \quad (7.15)$$

gdzie:  $R_a$  – szybkość dawkowania,  $D$  – podana dawka leku,  $F$  – dostępność biologiczna,  $S$  – aktywna forma leku (*salt factor*), która dla kwasowej fenytoiny  $S$  wynosi 1, a dla soli sodowej 0,92,  $\tau$  – przedział dawkowania,  $C_{ss}$  – stężenie leku w stanie stacjonarnym.



**Ryc. 7.11** Farmakokinetyczny model jednokompartamentowy dla fenytoiny.  $R_a = S \cdot F \cdot D / \tau$  – szybkość podawania leku. Nieliniowa eliminacja leku z ustroju (E) wyrażona za pomocą równania Michaelisa-Menten. Eliminacja niezmienionego leku z moczem jest nieznacząca, wynosi 1–5% dawki (Źródło: Opracowanie własne)

Po przekształceniu równania Michaelisa-Menten można obliczyć stężenie leku w stanie stacjonarnym:

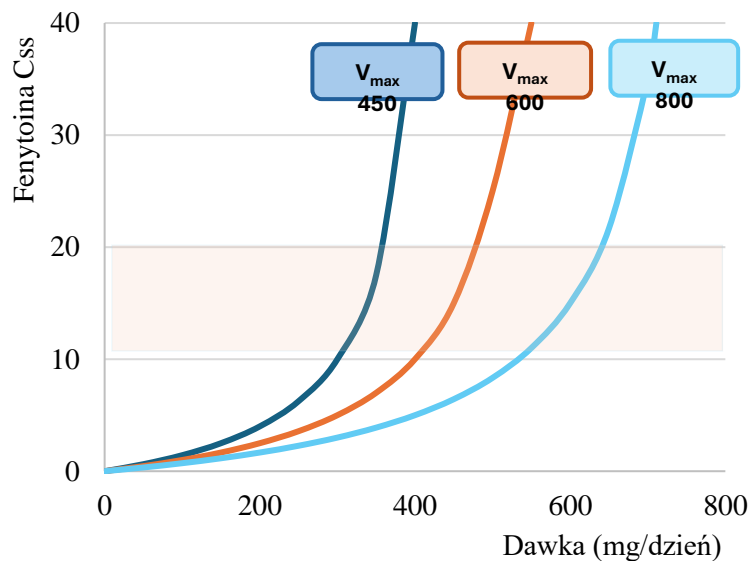
$$C_{p_{ss}} = K_m \cdot \frac{\frac{D \cdot F \cdot S}{\tau}}{V_{max} - \left(\frac{D \cdot F \cdot S}{\tau}\right)} = \frac{K_m \cdot R_a}{V_{max} - R_a} \quad (7.16)$$

### Interpretacja $V_{max}$ w praktyce

W przekonujący sposób wpływ na poziom leku w ustroju w związku z ograniczoną eliminacją z powodu wysycenia enzymów cytochromu P450 CYP2C9 opisuje stała  $V_{max}$  – maksymalna szybkość eliminacji. Jest to ilość leku, która może być wyeliminowana z ustroju w stanie wysycenia w jednostce czasu.

Przy zróżnicowanym poziomie zdolności metabolicznych chorych, którzy przyjmują fenytoinę, najszybciej poziom terapeutyczny (10–20 mg/l) osiąga pacjent, który posiada najmniejszą wartość  $V_{max}$  wynoszącą 450 mg/dzień (Ryc. 7.12). Przy czym każde, nawet najmniejsze, zwiększenie dawki powoduje nieproporcjonalny wzrost stężenia fenytoiny, co skutkuje

przekroczeniem poziomu terapeutycznego. Pacjenci z  $V_{max}$  600 i 800 mg/dzień, żeby osiągnąć zakres terapeutyczny, wymagali wyraźnego zwiększenia dawki.



**Ryc. 7.12** Wpływ dawki na stężenie fenytoiny w osoczu, w stanie stacjonarnym w zależności od  $V_{max}$  (Źródło: Opracowanie własne)

Fenytolina wykazuje wyraźne nasycenie metabolizmu w zakresie terapeutycznym 10–20 mg/L. W konsekwencji niewielkie zwiększenie dawki powoduje duży wzrost całkowitego jak i niezwiązanego stężenia leku w stanie stacjonarnym. Dla pacjenta z typową stałą  $K_m$  wynoszącą 5 mg/l (całkowite stężenie leku) i stałą  $V_{max}$  wynoszącą 450 mg/dobę, stężenia w stanie stacjonarnym po dawkach 300, 360 i 400 mg/dobę będą wynosić odpowiednio 10, 20 i 40 mg/l. (Ryc. 7.12). Dlatego wymagane jest niewielkie dostosowanie dawkowania, aby osiągnąć stężenia fenytoiny w zakresie terapeutycznym.

## Fenytolina - farmakokinetyka z elementami terapii monitorowanej

### *Wskazania*

Fenytolina jest lekiem przeciwpadaczkowym i przeciwartmycznym. Głównie stosowana jest jako lek przeciwpadaczkowy w uogólnionych napadach toniczno-klonicznych i w napadach częściowych. Stosowana jest również w terapii nerwobóli nerwu trójdzielnego, gdy karbamazepina jest nieskuteczna oraz w leczeniu i zapobieganiu napadom drgawkowym po operacjach neurochirurgicznych i (lub) urazach głowy.

### *Postacie leku*

Fenytolina jest formułowana w postaci 100 mg i 50 mg tabletek, 30 i 100 mg kapsułek szybko uwalniających substancję czynną, jak i kapsułek 100 mg, 200 mg i 300 mg o spowolnionym

uwalnianiu fenytoiny, doustnej zawiesiny 125 mg/5ml. Ponadto sporządzone są roztwory do iniekcji dożylnych (PHENYTOIN SODIUM INJ., USP 250mg/5ml) oraz roztwory fosfofenytoiny 50 mg/ml w 2 i 10 ml próbkach. Szybkość podawania dożylnego soli sodowej fenytoiny nie powinna przekraczać 50 mg/min podobnie fosfofenytoiny u dorosłych z powodu ryzyka ostrego spadku ciśnienia krwi i zaburzeń rytmu serca (arytmii). U chorych dzieci szybkość dawkowania wynosi 1–3 mg/kg/min.

### ***Dawkowanie***

Dawkowanie fenytoiny ustala się indywidualnie dla każdego chorego. U dorosłych w pierwszym tygodniu podaje się 300 mg/dobę (tabletki, kapsułki 100 mg trzy razy w ciągu 24 godz.). W okresie cotygodniowym można dawkę zwiększać lub zmniejszać. Dawka podtrzymująca to najczęściej 300–400 mg/dobę, czasami może to być 600 mg/dobę. Dawka u dzieci wynosi 3–8 mg/kg masy ciała na dobę, w dawkach podzielonych, maksymalna dawka to 300 mg/dobę. Stan stacjonarny uzyskuje się zwykle po 7–10 dniach.

### ***Zakres terapeutyczny***

Zakres terapeutyczny wynosi 10–20 mg/l (40–80  $\mu\text{mol/l}$ ) dla stężenia całkowitego przy 90% wiązaniu z białkami osocza, 1–2 mg/l (4–8  $\mu\text{mol/l}$ ) dla leku niezwiązanego. Frakcja wolna fenytoiny wynosi średnio 10% u pacjentów z normalną funkcją nerek, lecz jej dwukrotny wzrost obserwowany jest u chorych z zaburzeniami funkcji nerek np. przewlekłą niewydolnością nerek, czy w ostatnim jej stadium - mocznicą (zespół objawów towarzyszący schyłkowej niewydolności nerek). W jej przebiegu gromadzące się w organizmie toksyny upośledzają funkcjonowanie nerek ( $\text{GFR} < 20 \text{ ml/min}$ ). Z powodu niskiego stężenia albumin i nagromadzenia endogennych toksyn wiązanie fenytoiny z białkami jest zmniejszone i stężenie frakcji niezwiązanej wzrasta. Zatem, żeby utrzymać stężenie aktywnej frakcji wolnej na poziomie terapeutycznym 1–2 mg/l przy obniżonym 80% wiązaniu należy obniżyć dawkę leku tak, żeby całkowite stężenie w osoczu było w zakresie 5–10 mg/l.

### ***Wchłanianie***

Czas uzyskania stężenia maksymalnego po podaniu pojedynczej doustnej dawki fenytoiny z postaci o przedłużonym uwalnianiu zwiększa się wraz dawką. Może minąć kilka godzin i więcej, żeby zostało osiągnięte stężenie maksymalne. Im większa dawka tym dłuższy czas  $t_{\text{max}}$ . Najszybciej lek wchłania się po dawce 400 mg osiągając stężenie maksymalne w 8 godzinie, a po podaniu większej dawki 1600 mg  $t_{\text{max}}$  wydłuża się do ponad 30 godzin. Znacznie wydłużony  $t_{\text{max}}$  wraz z dawką jest prawdopodobnie konsekwencją dwóch mechanizmów. Jeden wynikający ze stosunkowo niskiej rozpuszczalności fenytoiny 14 mg/L w temperaturze pokojowej i względnie wysoką wartością  $\text{pK}_a=8,3$ , co może prowadzić do



długotrwałego wprowadzania leku z szybkością określoną przez niskie stężenie (tj. roztwór nasycony) w warstwie dyfuzyjnej wokół cząstek leku. Drugi mechanizm wiąże się z ograniczonym metabolizmem, któremu podlega lek. Nawet w przypadku absorpcji zachodzącej zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu, czas  $t_{max}$  wydłuża się wraz z dawką, gdy proces eliminacji leku z ustroju ulega nasyceniu.

Dostępność biologiczna fenytoiny wynosi 100%, jakkolwiek w przypadku chorób przewodu pokarmowego w szczególności tych związanych z ruchliwością motoryczną jelit (perystaltyką) może ulec zmniejszeniu. Dotyczy to ostrych biegunek, zespołu złego wchłaniania czy resekcji żołądka. Zarówno doustne i pozajelitowe podanie fenytoiny stwarza problemy ze względu na słabą rozpuszczalność kwasowej formy leku. Fenytoina jako słaby kwas dla prawidłowego rozpuszczenia wymaga środowiska silnie zasadowego. Z tego powodu liczne postaci leku zawierają jej sól sodową. Znane jest również połączenie pod nazwą fosfofenytoina (Cerebyx), która jest prolekiem stosowanym w formie soli sodowej do podania dożylnego w warunkach szpitalnych i jest bardziej bezpieczna niż dożylnie podawana fenytoina.

### ***Dystrybucja***

Po podaniu dożylnym lek ulega szybkiej dystrybucji do tkanek m.in. tkanki mózgowej, a równowagę dystrybucyjną uzyskuje po 0,5–1 godz. Z tego powodu m.in. wlew dożylny 50 mg/min powinien być stosowany niż szybki bolus. Stężenia w różnych partiach mózgu korelują z zawartością lipidów, jako konsekwencja dużego powinowactwa fenytoiny do fosfolipidów. Objętość dystrybucji wynosi 0,65 l/kg (45 l). Wiązanie leku z białkami osocza głównie albuminami jest duże i wynosi 90%. W stanie chorobowym (zaburzenia funkcji nerek) wiązanie jest mniejsze (80%).

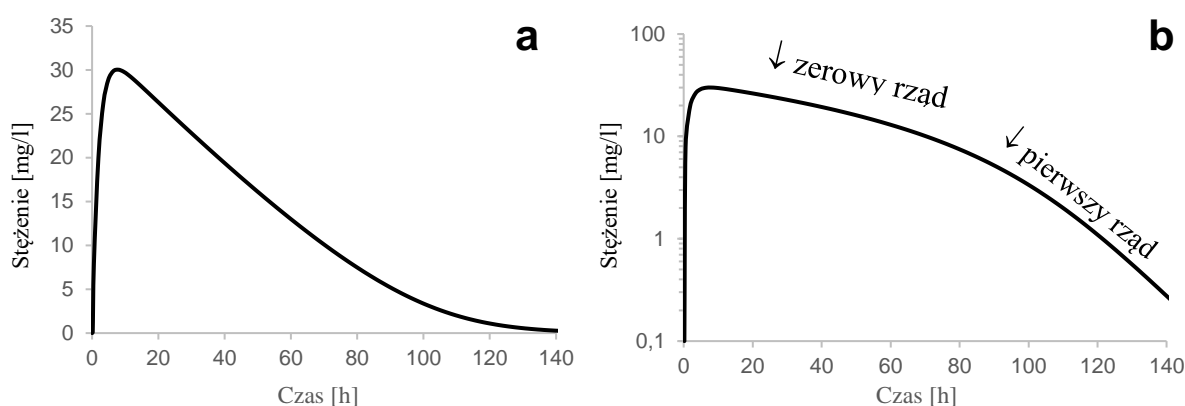
### ***Eliminacja***

Fenytoina podlega intensywnemu, 90%, metabolizmowi głównie do kilku nieaktywnych hydroksylowanych metabolitów, które podlegają sprzęganiu z kwasem glukuronowym. Eliminacja niezmięnionej fenytoiny z moczem jest nieznaczna i wynosi 1–5% dawki. Po podaniu dużych dawek leku powodujących wysycenie enzymów wątrobowych metabolizujących lek eliminacja fenytoiny jest przykładem *farmakokinetyki nieliniowej* wg modelu Michaelisa-Menten. Widocznym symptomem nieliniowej farmakokinetyki leków jest zmniejszenie klirensu i wydłużenie biologicznego okresu półtrwania przy zwiększających się dawkach leków (fenytoina, kwas acetylosalicylowy, kwas salicylowy).

### Terapeutyczne monitorowanie

Terapeutyczne monitorowanie fenytoiny niezwiązanej, jak i całkowitego stężenia, jest wskazane ze względu na nieliniową farmakokinetykę – duża zmienność międzyosobnicza parametrów  $V_{\max}$  i  $K_m$ , zwłaszcza w sytuacji klinicznej wymagającej zastosowania nowej dawki dla chorego.

Przebieg zmian stężenia fenytoiny w osoczu wynikający z farmakokinetyki nieliniowej przedstawia, Ryc. 7.13.



**Ryc. 7.13** Stężenia fenytoiny w osoczu chorego po zażyciu jednorazowej dawki wywołującej objawy toksyczne: a) wykres w skali liniowej, b) wykres półlogarytmiczny (Źródło: Opracowanie własne)

Na wykresach widoczna jest faza wchłaniania oraz faza eliminacji przebiegająca początkowo zgodnie z kinetyką zerowego rzędu, a w końcowym etapie zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu (Ryc. 7.13b)

### Farmakokinetyka nieliniowa – obliczanie dawki leku

W przypadku farmakokinetyki liniowej nową dawkę leku dla uzyskania określonego stężenia leku w stanie stacjonarnym u chorego można obliczyć na podstawie podawanej dawki leku i uzyskanego stężenia leku w stanie stacjonarnym:

$$R_{a2} = \frac{R_{a1} \cdot C_{ss2}}{C_{ss1}} \quad (7.17)$$

gdzie:  $R_{a2}$  oznacza nową dawkę leku (szybkość podawania leku), która ma zapewnić pożądane stężenie leku we krwi w stanie stacjonarnym,  $C_{ss2}$ . Natomiast  $C_{ss1}$  jest stężeniem leku w stanie stacjonarnym uzyskanym po poprzedniej dawce leku,  $R_{a1}$ . Należy pamiętać, że stan stacjonarny uzyskuje się po 5-6 czasach  $t_{0,5}$ , jeżeli przedział dawkowania leku  $\tau$  jest równy  $t_{0,5}$ .

W sytuacji, gdy mamy do czynienia z lekiem, który wykazuje farmakokinetykę nieliniową, jak w przypadku fenytoiny, wyznaczenie dawki leku wymaga znajomości parametrów  $V_{\max}$  i  $K_m$ . Do ich wyznaczenia możemy zastosować poniższe rozwiązania.

### I. *Znane jest tylko jedno stężenie w stanie stacjonarnym*

Dzieje się tak np. w przypadku, gdy przez wiele lat chory przyjmował jedną stałą dawkę leku, która zabezpieczała skutecznie chorego przed napadami padaczki, a nie wykonywano oznaczania poziomu leku. W takiej sytuacji oznaczamy poziom leku we krwi (osoczu, surowicy),  $C_{ss1}$ , a wartość  $K_m$  uzyskujemy z literaturowych danych populacyjnych, pozwala to obliczyć przybliżoną wartość  $V_{\max}$ . Pamiętajmy przy tym, że wartości  $K_m$ , jak i  $V_{\max}$  mogą nie być odpowiednie dla naszego chorego, a najwyżej tylko przybliżone.

Praktyczny przykład. U chorego, który przyjmował fenytoinę w dawce 300 mg ( $S=1$ ,  $F=1$ ) dziennie przez długi okres, stężenie fenytoiny w stanie stacjonarnym  $C_{ss1}$  wynosiło 7 mg/l, a więc było poniżej zakresu terapeutycznego 10–20 mg/l. Z powodu braku stężenia  $C_{ss2}$  (po drugiej dawce leku), do obliczenia nowej dawki fenytoiny skorzystano z danych populacyjnych i przyjęto  $K_m = 5,7$  mg/l. Farmaceuta kliniczny zaproponował 10 mg/l ( $C_{ss2}$ , dolny zakres stężenia terapeutycznego) jako docelowy poziom leku w osoczu.

Korzystając z populacyjnej wartości  $K_m = 5,7$  mg/l wyznaczono  $V_{\max}$  z równania :

$$V_{\max} = R_{a1} \left( \frac{K_m}{C_{ss1}} + 1 \right) \quad (7.18)$$

$$V_{\max} = 300 \frac{\text{mg}}{\text{dzień}} \left( \frac{5,7 \text{ mg/l}}{7 \text{ mg/l}} + 1 \right) = 544,3 \text{ mg/dzień}$$

Obliczenia nowej dawki leku na podstawie uzyskanych danych populacyjnych z równania:

$$R_{a2} = \frac{V_{\max} \cdot C_{ss2}}{K_m + C_{ss2}}$$

$$R_{a2} = \frac{544,3 \frac{\text{mg}}{\text{dzień}} \cdot 10 \text{ mg/l}}{\left( 5,7 \frac{\text{mg}}{\text{l}} + 10 \text{ mg/l} \right)} \cong 350 \text{ mg/dzień}$$

Należy przy tym pamiętać, że jest to dawka obliczona na podstawie danych populacyjnych i niekoniecznie musi być odpowiednia dla naszego pacjenta. Po uzyskaniu stanu stacjonarnego po dawce 350 mg dziennie będzie można obliczyć parametry  $K_m$  i  $V_{\max}$  na podstawie stężeń

oznaczonych u naszego chorego a nie danych populacyjnych i ustalić dawkę korygującą uwzględniając obraz kliniczny chorego.

## II. *Dwie dawki leku*

Oznaczamy stężenia leku,  $C_{ss1}$  i  $C_{ss2}$  po podaniu dwóch różnych dawek:  $R_{a1}$  i  $R_{a2}$ . Na tej podstawie wyznaczamy  $K_m$  a następnie  $V_{max}$  z przekształcenia równania Michaelisa-Menten dla każdej z dawek:

$$R_{a1} = \frac{V_{max} \cdot C_{ss1}}{K_m + C_{ss1}}$$

$$R_{a2} = \frac{V_{max} \cdot C_{ss2}}{(K_m + C_{ss2})}$$

Stałą Michaelisa obliczamy z równania:

$$K_m = \frac{R_{a2} - R_{a1}}{R_{a1}/C_{ss1} - R_{a2}/C_{ss2}} \quad (7.19)$$

Znając  $K_m$  można wyliczyć  $V_{max}$  wstawiając dowolną parę wyników  $C_{ss1}$  i  $R_{a1}$  lub  $C_{ss2}$  i  $R_{a2}$  korzystając z równania:

$$V_{max} = R_a \left( \frac{K_m}{C_{ss}} + 1 \right) \quad (7.20)$$

Wartości  $K_m$  i  $V_{max}$  obliczone na podstawie zmian stężeń leku w stanie stacjonarnym  $C_{ss1}$  i  $C_{ss2}$  po podaniu choremu dwóch różnych dawek leku  $R_{a1}$  i  $R_{a2}$  pozwolą obliczyć nową dawkę leku dla chorego w celu uzyskania wymaganego stężenia terapeutycznego  $C_{ss3}$ .

$$R_{a3} = \frac{V_{max} \cdot C_{ss3}}{(K_m + C_{ss3})} \quad (7.21)$$

## III. *Więcej niż dwie dawki leku*

Na podstawie danych uzyskanych od pacjenta po podaniu różnych dawek – szybkości podawania leku, można wyznaczyć  $K_m$  i  $V_{max}$ , korzystając z zależności szybkości podawania leku,  $R_a$  jako funkcji  $R_a/C_{ss}$ :

$$R_a = V_{max} - K_m \cdot \frac{R_a}{C_{ss}} \quad (7.22)$$

gdzie:

$V_{max}$  jest przecięciem wykresu z osią rzędną,  $b$ , a  $K_m$  jest nachyleniem wykresu,  $a$ .

Dla określenia stężenia leku w stanie stacjonarnym,  $C_{ss}$ , po wielokrotnym podaniu dawki leku stosuje się przekształcone równanie Michaelisa-Menten:

$$C_{ss} = \frac{K_m \cdot R_a}{V_{max} - R_a} \dots\dots\dots$$

(7.23)

## CZEŚĆ PRAKTYCZNA

### Wykonanie:

#### A. Analiza farmakokinetyczna profilu stężeń fenytoiny po podaniu jednorazowym

##### *Przypadek kliniczny:*

Chory po jednokrotnym zażyciu nieznanej dawki fenytoiny został przyjęty do szpitala z powodu objawów toksycznych. Wystąpiły zawroty głowy, oczopląs i ataksja (niezborność ruchów) - objawy niepożądane typowe dla wysokich stężeń fenytoiny. W laboratorium określono stężenie fenytoiny w osoczu pacjenta. Wyniki analizy przedstawione zostały w Tabeli 7.3.

Tabela 7.3. Zmiany stężenia fenytoiny w próbkach osocza chorego w czasie od przyjęcia leku.

Przypadek A		Przypadek B *		Przypadek C *	
Czas [h]	Stężenie [mg/l]	Czas [h]	Stężenie [mg/l]	Czas [h]	Stężenie [mg/l]
5	29,7	12	29,1	12	29,9
15	27,1	24	24,9	24	26,5
25	24,5	36	20,7	36	23,0
35	21,9	48	16,7	48	19,7
45	19,4	60	13,0	60	16,4
55	17,0	72	9,55	72	13,3
75	12,5	84	6,52	84	10,3
85	10,5	96	4,05	96	7,59
105	7,4	108	2,23	108	5,16
115	5,3	120	1,10	120	3,17
125	4,0	132	0,489	132	1,71
135	3,0	144	0,206	144	0,802
				156	0,338
				168	0,134

\* Przypadki B i C zawierają wyniki uzyskane z symulacji farmakokinetycznej.

### *Wykonanie ćwiczenia:*

Do obliczeń i wykonania wykresów służy przygotowany arkusz Excel

1. Wpisz do arkusza czasy pobrania próbek krwi i stężenia fenytoiny (leku całkowitego) zmierzone w osoczu, zgodnie z przypadkiem wybranym z Tabeli 1. Arkusz automatycznie tworzy wykresy stężenia fenytoiny w osoczu w układzie liniowym i półlogarytmicznym. Przedyskutuj uzyskane wykresy z asystentem w kontekście rzędowości eliminacji fenytoiny z ustroju oraz wybierz odpowiadające im punkty wykresu.
2. Na podstawie wpisanych wartości stężeń oblicz:
  - a.  $t_m$  – czas w środku przedziału czasowego (średnia arytmetyczna).  
Przykład:  $(5 + 15)/2 = 10$
  - b.  $C_m$  – stężenie w środku przedziału czasowego (średnia arytmetyczna).  
Przykład:  $(29,7 + 27,1)/2 = 28,4$
  - c.  $V$  – średnią szybkość eliminacji w przedziale czasowym  $(-\Delta C/\Delta t)$ .  
Przykład:  $(29,7 - 27,1)/(15 - 5) = 0,26$
3. Wyznacz parametry  $V_{max}$  i  $K_m$  dla eliminacji fenytoiny metodą zerowego i pierwszego rzędu. W tym celu z odpowiednio wybranych stężeń fenytoiny wykonaj wykresy  $C = f(t)$  i  $\ln C = f(t)$  oraz wyznacz parametry równań liniowych  $(a, b, R^2)$ :

- a. dla stężeń początkowego etapu eliminacji fenytoiny, reprezentujących kinetykę zerowego rzędu:

$$C = C_0 - V_{max} \cdot t$$

- b. dla stężeń końcowego etapu eliminacji fenytoiny, reprezentujących kinetykę pierwszego rzędu:

$$\ln C = \ln C_0 - \frac{V_{max}}{K_m} \cdot t$$

Na podstawie obu powyższych równań oblicz  $V_{maks}$  i  $K_m$ . Wyniki obliczeń zapisz w protokole.

4. Wyznacz parametry  $V_{max}$  i  $K_m$  dla eliminacji fenytoiny metodą Lineweavera-Burka. W tym celu ze wszystkich stężeń fenytoiny w osoczu w fazie eliminacji sporządź wykres liniowy  $1/V = f(1/C)$ . Na podstawie parametrów tego wykresu  $(a, b)$  oblicz  $V_{max}$  i  $K_m$ , wiedząc, że  $b = 1/V_{max}$ ,  $a = K_m/V_{max}$ .

Stałą Michaelisa można również znaleźć graficznie jako miejsce zerowe wykresu  $1/V = f(1/C_m)$ :

$$0 = \frac{K_m}{V_{max}} \cdot \frac{1}{C} + \frac{1}{V_{max}} \Rightarrow -\frac{1}{V_{max}} = \frac{K_m}{V_{max}} \cdot \frac{1}{C} \Rightarrow \frac{1}{C} = -\frac{1}{K_m}$$

5. Wyznacz parametry  $V_{max}$  i  $K_m$  metodą graficzną. W tym celu sporządź wykres  $V = f(C_m)$ . Wartość  $V_{max}$  odczytaj z plateau wykresu. Wartość  $K_m$  znajdź jako stężenie  $C_m$ , któremu odpowiada połowa wartości  $V_{max}$ . Wyniki zapisz w protokole.
6. Porównaj parametry  $V_{max}$  i  $K_m$  wyznaczone różnymi metodami. Wartość  $V_{max}$  wyraż również w mg/dobę, korzystając z objętości dystrybucji fenytoiny podanej w arkuszu obliczeniowym.

## **B) Analiza farmakokinetyczna stężeń fenytoiny w stanie stacjonarnym i personalizacja dawkowania u pacjenta chorego na padaczkę**

### **Przypadek kliniczny:**

Chory z napadami padaczki, przyjmował 300 mg fenytoiny (formy kwasowej) na dobę. Po tej dawce dobowej stężenie fenytoiny w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło 7 mg/l. Ponieważ napady padaczkowe nadal występowały, zwiększono dawkę dobową fenytoiny do 350 mg, uzyskując stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym 12 mg/l. Pomimo zwiększonej dawki fenytoiny chory nadal cierpiał na napady padaczkowe.

### **Wykonanie ćwiczenia:**

1. Oblicz nową dobową dawkę fenytoiny, która zapewni stężenie leku w stanie stacjonarnym równe 17 mg/l.
2. Oceń, czy możliwe jest podanie takiej dawki, biorąc pod uwagę, że fenytoina występuje w postaci tabletki 100 mg, którą można podzielić na pół. Jeśli nie ma takiej możliwości, zaproponuj inne możliwości podania obliczonej dawki leku.
3. Obliczenia zapisz w protokole.

W obliczeniach możesz skorzystać z równań

Obliczenie  $K_m$ :

$$K_m = \frac{R_{a2} - R_{a1}}{R_{a1}/C_{ss1} - R_{a2}/C_{ss2}}$$

Obliczenie  $V_{max}$ :

$$V_{max} = R_{a1} \left( \frac{K_m}{C_{ss1}} + 1 \right) \quad \text{lub} \quad V_{max} = R_{a2} \left( \frac{K_m}{C_{ss2}} + 1 \right)$$

Obliczenie nowej dawki w celu uzyskania założonego stężenia terapeutycznego  $C_{ss3}$ :

$$R_{a3} = \frac{V_{max} \cdot C_{ss3}}{K_m + C_{ss3}}$$

Obliczenie stężenia fenytoiny,  $C_{ss}$ , dla dowolnej dawki:

$$C_{ss} = \frac{K_m \cdot R_a}{V_{max} - R_a}$$

### **Piśmiennictwo:**

1. Winter ME, Tozer TN. Phenytoin In: Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles Of Therapeutic Drug Monitoring. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 463-490.
2. Derendorf H, Gramatté T, Schäfer HG, Staab A. (aut) Wyska E. (red) Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne. MedPharm Polska, Wrocław; 2013.
3. Phenytoinum – Charakterystyka Produktu Leczniczego.
4. Phenytoinum WZF. <https://polpharma.pl/wp-content/uploads/2020/08/30208.pdf> (data dostępu: 05.11.2024)
5. Ritschel WA, Kearns GL. Handbook of basic pharmacokinetics... including clinical applications. APhA, Washington D.C.; 2004.



Imię i nazwisko ..... Data .....

**Ćwiczenie 7****Interpretacja zmian stężenia fenytoiny w próbkach klinicznych w fazie eliminacji, przy zastosowaniu równań Michaelisa-Menten i Lineweavera-Burka**

Cel ćwiczenia:

.....

.....

.....

**B. Analiza farmakokinetyczna profilu stężeń fenytoiny w osoczu po podaniu jednorazowym**

1. Wyznaczenie wartości  $V_{max}$  i  $K_m$  na podstawie równań kinetyki zerowego i pierwszego rzędu opisujących proces eliminacji fenytoiny

a) Analiza początkowej fazy eliminacji leku zgodnie z równaniem kinetyki zerowego rzędu

Stężenia fenytoiny w osoczu wybrane do analizy

Lp.	t [h]	C [mg/l]
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
.....		

Parametry równania i wyznaczenie  $V_{max}$ równanie  $C = f(t)$  .....

współczynnik kierunkowy a .....

współczynnik przesunięcia b .....

współczynnik korelacji r .....

 $V_{max}$  ..... [.....]



Parametry wykresu Lineweavera-Burka

równanie  $1/V = f(1/C_m)$  .....

współczynnik kierunkowy a .....

współczynnik przesunięcia b .....

współczynnik korelacji r .....

$V_{max}$  ..... [.....]

$K_m$  ..... [.....]

3. Porównanie wartości  $V_{max}$  i  $K_m$  uzyskanych różnymi metodami

Parametr	Metody:		
	0 i 1 rząd	Michaelisa-Menten (graficzna)	Lineweavera-Burka
$V_{max}$ [mg/(l · h)]			
$V_{max}$ [mg/dobę]			
$K_m$ [mg/l]			

Wnioski

.....  
.....  
.....

**C. Analiza farmakokinetyczna stężeń fenytoiny w osoczu stanie stacjonarnym i personalizacja dawkowania u pacjenta chorego na padaczkę**

1. Obliczenia wartości  $V_{max}$  i  $K_m$  fenytoiny u pacjenta

$V_{max}$  [mg/dobę] .....  $K_m$  [mg/l] .....

2. Obliczenia nowej dawki podtrzymującej zapewniającej stężenie fenytoiny w osoczu wynoszące 17 mg/l

Dawka dobową [mg]	Stężenie w stanie stacjonarnym [mg/l]
300	7
350	12
.....	17

Zaproponuj w jaki sposób w praktyce podasz obliczoną dawkę dobową choremu

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....