

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В.Г. Белолипецкая, Я.В. Суханов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Фармакокинетические исследования и практическая медицина

В.Г. Белолипецкая, Я.В. Суханов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

В статье в доступной для практических врачей форме даются основные понятия о фармакокинетике как о науке о закономерностях поведения веществ во внутренней среде организма, а также об основных параметрах фармакокинетических исследований. В статье приводятся наглядные и очень убедительные примеры о большой практической значимости данной науки как для создания новых лекарственных форм препаратов, так и для подбора оптимального режима терапии.

Ключевые слова: фармакокинетика, клиренс, площадь под кривой.

РФК 2005; 2: 43–47.

Pharmacokinetic researches and practical medicine

V.G. Belolipetskaya, Y.V. Sukhanov

State Research Center for Preventive Medicine of Roszdrav, Moscow

An article gives in a comprehensive manner the main idea of pharmacokinetics, as the science about rules of substances' behavior in the internal environment of the organism, as well as of main parameters of pharmacokinetic researches. The article provides vivid and very persuasive examples of high practical importance of this science both for creating new medical forms of drugs and for choosing the optimal of therapy regime.

Key words: pharmacokinetics, clearance, area under curve

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 43–47.

Любой практический врач, вероятно, без затруднений вспомнит несколько случаев из своей профессиональной практики, когда назначенная, казалось бы оптимальная, терапия не приносила ожидаемого результата или, напротив, давала аномальные реакции. Приходилось с сожалением назначать другой, менее эффективный препарат. А между тем, возможно, не стоило отказываться от первого, лучшего, варианта лечения, нужно было лишь изменить схему применения препарата. Решить эту и другие важные практические проблемы можно с помощью фармакокинетических исследований.

Фармакокинетика – наука о кинетических закономерностях поведения инородных веществ во внутренней среде организма. Она не анализирует механизм взаимодействия между химическим веществом и чувствительным к нему субстратом, но позволяет изучать условия для наилучшего обеспечения подобного взаимодействия или, напротив, для его предотвращения [1]. Фармакокинетика – молодая наука, насчитывающая всего около полувека, но уже занявшая достойное место среди наук о здоровье. На сегодняшний день является обязательным проведение фармакокинетических исследований при создании новых лекарственных препаратов и но-

вых лекарственных форм. В развитых странах при назначении целого ряда лекарств, имеющих узкий терапевтический диапазон и/или опасные побочные эффекты (например, при назначении сердечных гликозидов, цитостатиков, антиконвульсантов и др.), обязательным является терапевтический мониторинг концентраций действующего вещества, а при необходимости и его метаболитов. Незаменимы фармакокинетические исследования при выяснении вопроса об истинной рефрактерности больного к препарату или неверной системы дозирования, при изучении проблемы толерантности к лекарственным средствам, при решении других научных и практических задач.

Целью фармакокинетического исследования является определение фармакокинетических параметров, дающих количественную оценку процессов, происходящих в организме с лекарственным веществом. Первым этапом фармакокинетического исследования является сбор биологических образцов (чаще всего крови или мочи) в определенные моменты времени и определение в них концентрации изучаемого лекарственного вещества. В результате исследования получает т.н. фармакокинетическую кривую (график «концентрация-время») Для расчета фар-

макокинетических параметров по экспериментальным данным в настоящее время существует два подхода: метод математического моделирования и немодельный метод. В первом случае организм рассматривают как несколько однородных камер или компартментов (чаще всего один или два). Однокомпарментная модель рассматривает организм как единую однородную камеру, в которую препарат поступает, равномерно распределяется и выводится. Двухкомпарментная – как две: центральную, в состав которой, как правило, входят кровь и активно перфузируемые органы, и периферическую, включающую все остальные ткани. Препарат поступает в центральный компартмент, из него – в периферический, между ними устанавливается равновесие. Элиминация осуществляется из центрального компартмента. Иногда прибегают к помощи и более сложных, физиологически обоснованных моделей, т.н. перфузионных. Однако использование сложных моделей требует привлечения очень серьезного математического аппарата, что далеко не всегда выполнимо, поэтому применяется только при решении специальных задач. Метод математического моделирования позволяет рассчитывать фармакокинетические параметры после предварительного построения теоретической кривой «концентрация – время», более или менее удовлетворительно описывающей экспериментальные точки. При расчетах с помощью немодельного метода плавная кривая не строится, а через экспериментальные точки проводится ломаная линия.

Наиболее важными и информативными для клиницистов являются следующие фармакокинетические параметры.

Площадь под фармакокинетической кривой (AUC – area under curve) – интегральный параметр, пропорциональный общему количеству лекарственного вещества в системном кровотоке.

Максимальная концентрация (C_{max}) характеризует эффективность и безопасность лекарственного средства, ее значения не должны выходить за границы терапевтического диапазона.

Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) при линейной зависимости «концентрация – эффект» позволяет оценить время наступления максимального эффекта препарата.

Объем распределения (V_d) – условный параметр, характеризующий степень захвата препарата тканями из плазмы или сыворотки крови, образно говоря, это такой объем, в котором надо растворить всю попавшую в организм дозу препарата, чтобы получить концентрацию, равную его концентрации в плазме. Он не эквивалентен объему циркулирующей крови и может быть значительно выше: так для силь-

но липофильного пропранолола (Обзидан, Индерал, Анаприлин) он в среднем в 100 раз превышает объем циркулирующей крови из-за значительного распределения в жировую и другие слабо васкуляризованные ткани.

Клиренс (Cl) характеризует скорость «очищения» организма от лекарственного вещества (условно смысл его можно представить как ту часть кажущегося объема распределения, которая «очищается» от препарата в единицу времени).

Константа абсорбции (k_{ab}) характеризует скорость поступления лекарственного вещества в системный кровоток при внесосудистом введении.

Константа элиминации (k_e) характеризует скорость всей совокупности процессов, приводящих к выведению препарата из организма (экскреция и метаболизм).

Период полувыведения ($T_{1/2}$) обратно пропорционален KE , показывает, за какое время концентрация препарата в организме уменьшается вдвое.

Биодоступность (f) показывает, какая часть дозы лекарственного препарата при внесосудистом введении достигает системного кровотока.

Проиллюстрируем важность изучения фармакокинетики лекарственных веществ и необходимости учета их фармакокинетических параметров для оптимизации терапии. Для всех лекарственных веществ важна такая характеристика, как терапевтический диапазон концентраций, под которым мы понимаем ту область концентраций лекарственного вещества в сыворотке или плазме крови, которая ограничена снизу минимальным значением, при котором наблюдается терапевтический эффект, а сверху – минимальным значением, при котором наблюдаются токсические эффекты. Безусловно, это некая обобщенная характеристика, позволяющая, тем не менее, оценить уровень эффективности и безопасности при применении того или иного лекарственного средства. Терапевтический диапазон для разных лекарственных веществ может быть весьма различным: так, он очень узок, например, для сердечных гликозидов (для дигоксина верхняя граница всего в 1,5 – 2 раза выше нижней), а для большинства β -блокаторов терапевтический диапазон широкий (для пропранолола верхняя граница превышает нижнюю приблизительно в 10- 20 раз). Понятно, что чем шире терапевтический диапазон лекарственного вещества, тем меньше риск «выйти» из него и получить нежелательный побочный эффект. Наибольшие проблемы для препаратов с узким терапевтическим диапазоном возникают, если симптомы передозировки препарата совпадают с симптомами недостигнутого терапевтического уровня, т.е. с симптомами заболевания. Решить вопрос об увеличении или уменьшении дозы в

этом случае можно лишь с помощью фармакокинетического исследования. На рис. 1 представлены фармакокинетические профили лидокаина [2]. Один из них получен при в/в введении по схеме, предложенной разработчиком и состоящей из 2 этапов: болюс 80 мг струйно (в течение 3 – 4 мин, чтобы не превысить терапевтический диапазон), затем постоянная инфузия со скоростью 2 мг/мин. Однако хорошо видно, что при такой схеме приблизительно к 20-й минуте концентрация опускается ниже терапевтического уровня и остается такой приблизительно в течение получаса (а у некоторых больных в течение нескольких часов). Не зная хода фармакокинетической кривой, нельзя было бы сказать, что происходит в этот промежуток времени: например, является ли желудочковая тахикардия следствием превышения терапевтической концентрации или падения ниже терапевтического уровня. Опираясь на полученные данные, удалось предложить более рациональную схему внутривенного введения лидокаина: болюс 80 мг (струйно в течение 3 – 4 мин), затем постоянная инфузия со скоростью 2 мг/мин и на фоне этой инфузии на 10-й минуте от начала введения – повторный болюс 40 мг (струйно в течение 3 – 4 мин). Подобная схема позволяет удерживать концентрацию препарата приблизительно в середине терапевтического диапазона в течение всего интервала наблюдения. Хотелось бы подчеркнуть, насколько необходимым для некоторых препаратов является терапевтический мониторинг. В странах, позволяющих себе реально заботиться о здоровье населения, определение концентраций в крови для многих препаратов является обязательным. И это находит отражение даже в листовках-вкладышах.

Абсолютно необходимо изучение фармакокинетики при создании новых лекарственных препаратов, в т.ч. новых лекарственных форм и генериков [3]. Задача фармакокинетических исследований в этом случае – не допустить на фармацевтический рынок некачественные препараты и открыть дорогу достойным и зачастую более доступным, с точки зрения

фармакоэкономики, лекарственным средствам. Примером такого исследования может быть выполненное лабораторией фармакокинетических исследований ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрава» сравнительное изучение 2 препаратов суматриптана: зарегистрированных в России таблеток зарубежной фирмы и отечественных суппозиторий, предлагаемых для регистрации на территории РФ. Актуальность появления на отечественном фармацевтическом рынке ректальной лекарственной формы суматриптана обусловлена, с одной стороны, его высокой клинической эффективностью, а с другой стороны, недостатками других зарегистрированных в России лекарственных форм [4-8]. Так, у значительной части пациентов, страдающих мигренью, во время приступа отмечается тошнота и рвота, что обуславливает неудовлетворительность перорального применения. Инъекционное применение для многих пациентов неприемлемо вследствие выраженности негативных побочных реакций или страха перед инъекцией, кроме того, системы для подкожного введения достаточно дороги. Весьма эффективное интраназальное введение суматриптана характеризуется значительной вариабельностью показателей фармакокинетики и неприятными органолептическими свойствами (плохой вкус). Задачей выполненного нами исследования было определить место новых отечественных суппозиторий среди уже имеющихся препаратов суматриптана, сравнив их с наиболее популярной лекарственной формой – таблетками для перорального приема. На рис. 2 представлены средние фармакокинетические профили у 18 здоровых добровольцев при однократном применении таблеток и суппозиторий. Ощутимая разница между значениями средних концентраций наблюдалась только в течение первого часа после введения препаратов на «восходящей» ветви фармакокинетической кривой, различие было максимальным (до 9 нг/мл) и достоверным через 15 и 30 мин; достоверная разница между значениями средних концентраций наблюдалась еще в 3 точках на «нисходящей» ветви, однако она была не столь существенной – менее 1 – 4 нг/мл. Этот результат свидетельствует о более быстром поступлении суматриптана в системный кровоток при применении суппозиторий по сравнению с таблетками. Такой же вывод следует из анализа фармакокинетических параметров суматриптана (см. таблицу). Значения T_{max} были значительно и достоверно ниже при использовании суппозиторий. Средние значения C_{max} также достоверно отличались, но разница между ними была не столь выраженной (около 4 нг/мл). Таким образом, по скорости достижения максимальной (и соответственно терапевтической) концентрации отечественный препарат был наиболее близок к парентераль-

Фармакокинетические параметры суматриптана у здоровых добровольцев после однократного введения суппозиторий и таблеток

Параметр	Суппозитории	Таблетки
AUC_{0-t} (нг·ч /мл)	71,0 ± 12,7	75,4 ± 16,2
T_{max} (ч)	0,57 ± 0,29**	1,36 ± 0,45
C_{max} (нг/мл)	26,1 ± 4,74*	22,2 ± 5,5
$T_{1/2}$ (ч)	1,83 ± 0,52	2,05 ± 0,40
Cl (л /ч)	680 ± 108	640 ± 150
V_z (л)	1811 ± 662	1914 ± 705
* p < 0.005; ** p < 0.000005		

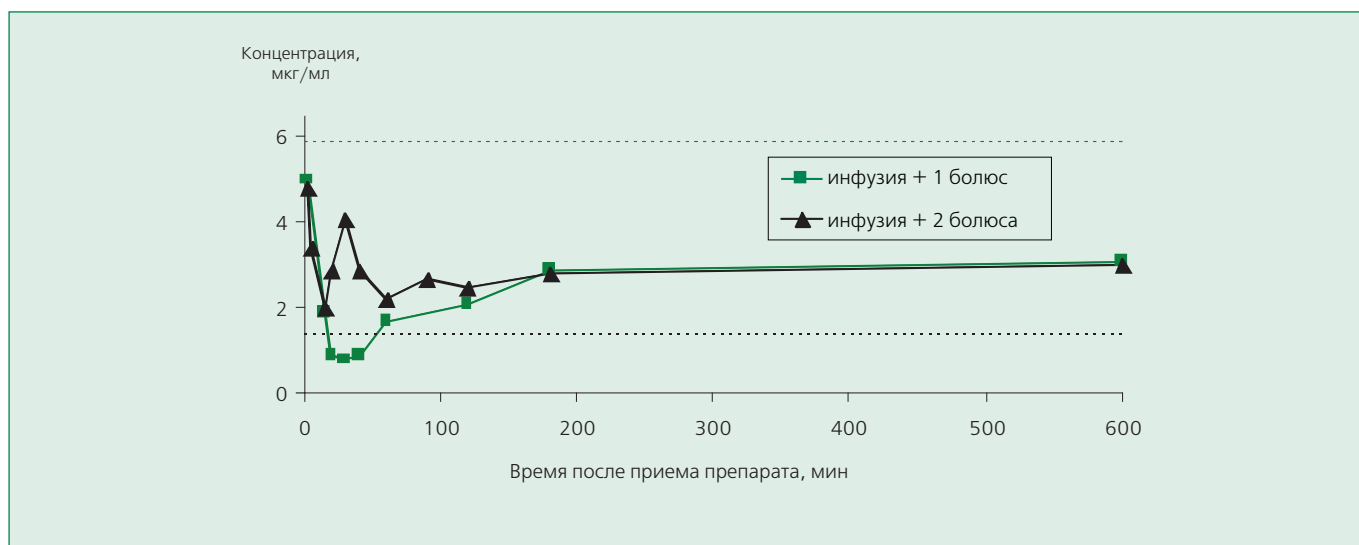


Рисунок 1. Средние фармакокинетические профили лидокаина у больных после внутривенного введения при различной схеме дозирования (пунктирной линией обозначены границы терапевтического диапазона) .

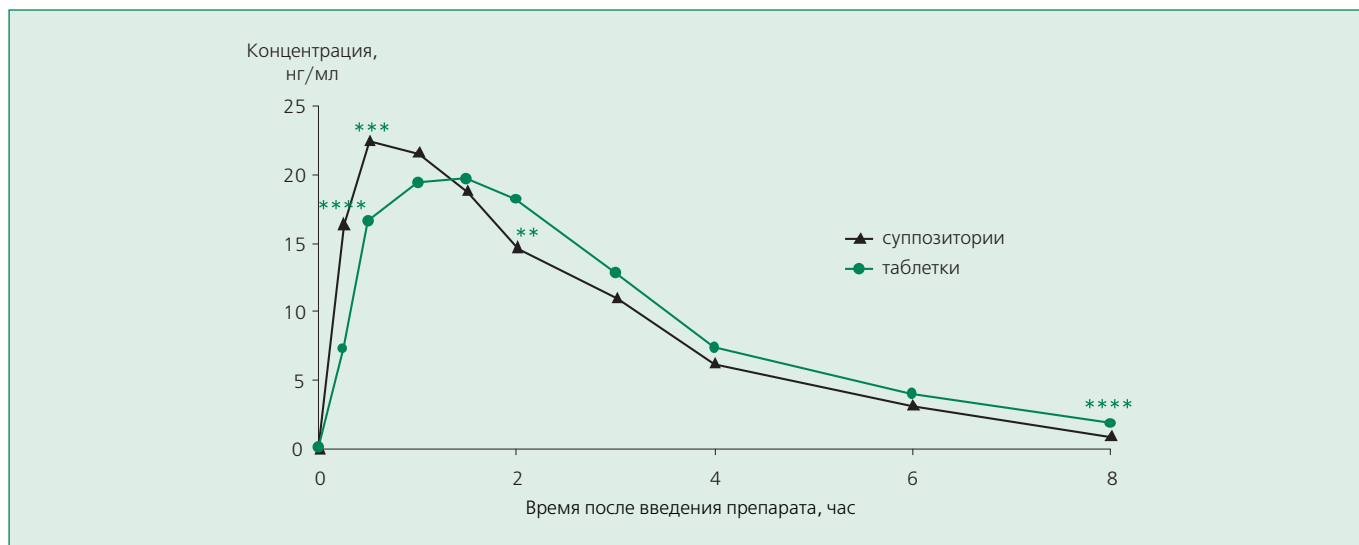


Рисунок 2. Средние фармакокинетические профили суматриптана у здоровых добровольцев после однократного введения таблеток и суппозитория (* $p < 0,05$, ** $p < 0,005$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,00005$)

ной и интраназальной лекарственным формам, обеспечивающим максимально быстрое снятие головной боли и сопутствующих ей симптомов мигрени. При этом в отличие от назального спрея, вариабельность фармакокинетических параметров при применении суппозитория не была столь значительной и не возникало проблем с негативными органолептическими свойствами. Быстрое нарастание до очень высоких значений (свыше 70 нг/мл) концентрации суматриптана при применении подкожных инъекционных систем сопровождается значительным количеством побочных эффектов. Кроме того, эта лекарственная форма неприемлема для значи-

тельной части пациентов из-за страха перед инъекцией и/или достаточно высокой стоимости. При применении суппозитория максимальная концентрация нарастала быстро, но не достигала значений, характеризующихся высокой частотой и выраженностью побочных эффектов, применение ее не вызвало затруднений у испытуемых. Главными недостатками пероральных таблеток являются невозможность их использования в случаях, когда приступ мигрени сопровождается тошнотой и рвотой, а также медленное нарастание концентрации суматриптана в плазме крови и, следовательно, более медленное избавление пациентов от симптомов мигрени. В случае при-

менения суппозиторииев концентрация суматриптана нарастала приблизительно втрое быстрее, чем при приеме таблеток, а применение суппозиторииев возможно при любой симптоматике. Кроме того, отечественный препарат характеризовался лучшей переносимостью (2 случая нежелательных побочных явлений по сравнению с 4 при приеме таблеток). Полученные результаты позволили сделать вывод о предпочтительности суппозиторииев по сравнению с таблетками и целесообразности их применения в клинической практике.

Мы остановились здесь на самых общих понятиях фармакокинетики, даже не упомянув о таких важных

и интересных ее разделах, как стереофармакокинетика, фармакогенетика, изучение связи «фармакокинетические параметры – терапевтический эффект» и многое другое. Нашей целью было привлечь внимание самого широкого круга практических врачей к важности информации о фармакокинетических свойствах назначаемых ими препаратов, сделать привычным использование этой информации в своей повседневной клинической практике. Лишь учитывая все характеристики лекарственного средства, современный клиницист сможет сделать правильный выбор среди сотен тысяч препаратов, которые предлагает мировой фармацевтический рынок.

Литература

1. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. 1980; М.: Медицина
2. Пиотровский В.К., Смирнова Е.Б., Метелица В.И., Мазур Н.А. Фармакокинетика лидокаина и обоснование нового режима его введения больным острым инфарктом миокарда. Кардиология. 1979; 8: 23-27.
3. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г., Кутишенко Н.П. Исследования биоэквивалентности как способ доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика. Российский кардиологический журнал. 2005;2(52):С. 76-78.
4. Bertin L., Brion N., Farkkila M., Gobel H., Wessely P. A dose-defining study of sumatriptan suppositories in the acute treatment of migraine. Int.J. Clin.Pract. 1999;v.53(8):593-598.
5. Dahlof C.G. Sumatriptan: pharmacological basis and clinical results. Curr. Med.Res.Opin 2001;117, Suppl.1:35-45.
6. Duquesnoy C., Mamet J.P., Summer D., Fuseau E. Comparative clinical pharmacokinetics of single doses of sumatriptan following subcutaneous, oral, rectal and intranasal administration. Eur. J.Pharm.Sci. 1998;6(2):99-104.
7. Fowler P.A., Lacey L.F., Thomas M., Keen O.N., Tanner R.J.N., Bader N.S. The clinical pharmacology, pharmacokinetics and metabolism of sumatriptan. Eur. Neurol. 1991;31:291-294.
8. Kunka R.L., Hussey E.K., Shaw S., Warner P., Aubert B. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetic of sumatriptan suppositories following single and multiple doses in healthy volunteers. Cephalalgia 1997;17(4):532-540.