

Лекція № 5

Тема: Доклінічне дослідження фармакокінетики фармакологічних речовин і лікарських засобів

1. Вивчення фармакодинаміки тест-зразка
2. Вивчення фармакокінетики тест-зразка

1. Вивчення фармакодинаміки тест-зразка

1. Для встановлення рекомендацій щодо терапевтичного застосування досліджуваного лікарського засобу необхідно в повному обсязі вивчити його властивості. Результати повинні бути представлені за кількісними показниками (наприклад за допомогою кривих доза-ефект, час-ефект) та в порівнянні з даними референс-зразка. Дані порівняльних доклінічних фармакодинамічних досліджень підлягають статистичній обробці. Відсутність порівняльного вивчення тест-зразка з референс-зразком має бути обґрунтованою.

2. У результаті вивчення фармакодинаміки тест-зразка отримуються дані загальної фармакологічної дії і наявності побічних реакцій. Під час такого вивчення досліджуються функції основних фізіологічних систем лабораторних тварин. У разі виявлення побічних реакцій на дію тест-зразка, при введенні в дозах, наближених до рекомендованих до застосування у людини, обсяг цих досліджень відповідно збільшується. Дослідження з фармакології безпеки спрямовані на визначення впливу досліджуваного лікарського засобу на життєво важливі функції організму лабораторних тварин: серцево-судинну, дихальну та центральну нервову системи. Додатково підлягає вивченню потенційна дія на сечовидільну систему, вегетативну нервову систему, шлунково-кишковий тракт та інші системи (кістково-м'язова, ендокринна, імунна). За необхідності ці експерименти проводяться в межах вивчення токсичності тест-зразка або як окремий вид доклінічних досліджень.

3. Методи експериментів детально описують у звіті про доклінічне дослідження з метою отримання можливості їх відтворення. У звіті про доклінічне дослідження зазначаються отримані результати вивчень та доводиться їх статистична достовірність.

Фармакодинаміка - розділ клінічної фармакології, який вивчає зміни певних функцій організму у відповідь на дію ЛЗ. Фармакодинаміка досліджує локалізацію, механізм дії і фармакологічні ефекти ЛЗ, силу і тривалість їх дії. Зв'язуючись з клітинами органів-мішеней, ЛС модифікує функції рецепторів, ефекторів, ферментів, вторинних переносників, що в підсумку і призводить до посилення, ослаблення або стабілізації реакцій організму.

Вплив ЛЗ на функції органу або тканини обумовлено прямим або непрямим впливом на біохімічні субстрати, від яких залежить та чи інша функція. Пряма взаємодія з субстратом зазвичай здійснюється шляхом з'єднання ЛЗ зі специфічними рецепторами, якими можуть бути будь функціонально значущі макромолекули або їх фрагменти.

Більшість рецепторів являють собою клітинні протеїни, локалізовані на клітинній мембрані (холінорецептори, інсуліно-шії рецептори) або в цитоплазмі (рецептори більшості стероїдних гормонів). Відомі специфічні рецептори та іншої хімічної природи, наприклад ядерні нуклеїнові кислоти, з якими взаємодіють алкилюючі протипухлинні препарати. Специфічні рецептори також можуть бути представлені ліпідами, нуклеотидами, глікозидами. Молекулу, іон або групу молекул, які зв'язуються з іншими хімічними сполуками для утворення функціонально значимих комплексів, прийнято називати лігандом.

Існує безліч специфічних рецепторів гормонів, нейромедіаторів і нейромоделюаторів. Так, гормони і нейромедіатори взаємодіють з чотирма основними типами рецепторів, три з яких входять до складу цитоплазматичної мембрани, а четвертий являє собою розчинні внутрішньоклітинні рецептори (наприклад, для стероїдних та тиреоїдних гормонів).

- Рецептори 1-го типу (80% всіх рецепторів) - наприклад, адренергічні, м-холінергічні, опіоїдні рецептори пов'язані з G-білками. Ліганди цих рецепторів найчастіше мають гідрофільні властивості. Взаємодія зі специфічними речовинами відбувається на зовнішній стороні цитоплазматичної мембрани і призводить до активації G-білків, у свою чергу, стимулюють або інактивують різні ефекторні системи, наприклад аденилатциклазну, гуанілатциклазну, інозитолфосфатну та іонні канали.

- Рецептори 2-го типу являють собою тирозинових протеїнкінази (зокрема, рецептори інсуліну, епідермального фактора росту). Зв'язування ліганда з позаклітинним доменом рецептора викликає активацію протеїнкіназної внутрішньоклітинної домени та призводить до фосфорилування амінокислотних залишків тирозину в різних регуляторних білках.

- Рецептори третього типу - н-холінергічні, гліцинові і деякі інші, представлені катіонними або аніонними каналами. Зв'язування лігандів з мембранними білками призводить до зміни проникності мембрани для різних іонів і до змін мембранного потенціалу або внутрішньоклітинної концентрації іонів.

- Рецептори 4-го типу розташовані всередині клітини. У активованому стані вони проникають в ядро, де змінюють експресію окремих генів.

З'єднання ЛЗ зі специфічними рецепторами забезпечують різні хімічні зв'язки, що мають неоднакову міцність. Ці зв'язки можуть диссоціювати, що пояснює оборотність дії ЛЗ. Найбільш міцні з них - ковалентні зв'язки, що забезпечують тривале і часто необоротне дію препаратів (наприклад, алкилюючих протипухлинних засобів). Однак більшість ЛЗ з'єднується з рецепторами оборотно. При цьому, як правило, характер з'єднання вельми складний: в ньому можуть брати участь зв'язку відразу декількох типів, що визначається комплементарністю препарату і рецептора і відповідно ступенем їх зближення між собою.

Міцність зв'язування речовини з рецепторами позначають терміном «аффінітет». Речовини, що діють на одні й ті ж рецептори, можуть володіти різним аффінітетом до них. Препарати з більш високим аффінітетом можуть витіснити речовини з меншим аффінітетом із з'єднання з рецепторами. Для визначення рівноважного стану між «окупованими» рецепторами (DR), вільними рецепторами (R) і вільною речовиною (D) використовують константу дисоціації (KD):

$$K_D = DR / DR.$$

Від'ємний (негативний) логарифм KOD (pKD) - показник аффінітету.

Здатність речовин після їх взаємодії з рецепторами викликати біохімічні або фізіологічні реакції, відповідні функціональній значимості цих рецепторів, називають внутрішньою активністю. Внутрішня активність якого-небудь препарату визначається відношенням величини його максимального ефекту до величини максимального ефекту іншого (стандартного) речовини. Так, якщо внутрішню активність речовини А прийняти за одиницю, а максимальний ефект речовини Б становить 50% максимального ефекту речовини А, то внутрішня активність речовини Б складе 0,5.

ЛЗ, що володіють як аффінітетом, так і внутрішньою активністю, називають агоністами. Препарати з вираженою внутрішньою активністю називають повними агоністами, а ЛЗ з менш вираженою активністю - частковими (парціальними) агоністами. Активність агоніста в більшості випадків пропорційна швидкості освіти і дисоціації комплексу з рецептором. Речовини, що володіють аффінітетом і не мають внутрішньої активності, але здатні перешкоджати дії агоністів, називають антагоністами. Антагоністами повних агоністів можуть бути і часткові агоністи (агоністи-антагоністи),

наприклад, частковий агоніст опіатних рецепторів налорфин діє аналогічно повного агоністи цих рецепторів морфіну, хоча і слабкіше останнього. При їх спільному застосуванні налорфин послаблює або усуває ефекти морфіну, зокрема усувається гальмівну дію морфіну на дихальний центр.

Якщо антагоніст зв'язується з рецептором оборотно (завдяки слабким вандервальсовим або водневим зв'язкам), то він, відповідно до закону діючих мас, може бути витіснений при високій концентрації агоніста. Наприклад, у хворих, що приймають β -адреноблокатори (БАБ), на тлі фізичного навантаження збільшується частота серцевих скорочень (ЧСС), що свідчить про здатність медіатора симпатичної нервової системи норадрена-Наліна частково усувати дію БАБ. Таким чином, агоніст і антагоніст конкурують за зв'язок з рецептором за законом діючих мас, вступаючи в конкурентний антагонізм між собою. Рідше

в клінічній практиці застосовують антагоністи, які необоротно (ковалентно) зв'язуються з рецептором. У цьому випадку навіть при збільшенні концентрації агоніста не вдається відновити реакцію на стимуляцію рецептора. Подібний антагонізм отримав назву неконкурентного.

В організмі агоністи і антагоністи викликають зміни тих чи інших фізіологічних функцій. Дія антагоністів обумовлено тим, що вони перешкоджають впливу на специфічні рецептори відповідних природних лігандів (наприклад, антагоніст м-холінорецепторів атропін перешкоджає дії на них агоніста ацетилхоліну). Зміни, безпосередньо пов'язані з взаємодією речовин зі специфічними рецепторами, позначають терміном первинна фармакологічна реакція. Вона може бути початком цілої серії реакцій, що призводять до стимуляції або пригнічення певних фізіологічних функцій. Зміни функцій органів або систем (зокрема, зміни сили і частоти серцевих скорочень, тону м'язової мускулатури внутрішніх органів, секреції залоз, АТ), що викликаються ЛЗ, позначають як фармакологічні ефекти даного ЛЗ. Зокрема, для серцевих глікозидів первинної фармакологічної реакцією вважають пригнічення активності транспортної Ca^{2+} , K^{+} - АТФази волокон міокарда (специфічний рецептор для серцевих глікозидів). При цьому порушується надходження калію в клітини і вихід з них натрію, збільшується вміст кальцію в цитоплазмі, що сприяє взаємодії актину і міозину. В результаті збільшується сила серцевих скорочень, що вважають одним із фармакологічних ефектів серцевих глікозидів.

Тривалий вплив агоністів на специфічні рецептори зазвичай супроводжується їх десенситизацією (зниженням чутливості). Десенситизация може бути пов'язана з змінами структури рецептора, зменшенням їх кількості (щільності) (в результаті прискореного руйнування або зменшення синтезу) або з порушенням процесів, які слідує за порушенням рецепторів. При цьому фармакологічні ефекти агоністів стають менш вираженими.

Найчастіше фармакологічні ефекти ЛЗ пов'язані з їх впливом на відповідні специфічні рецептори. Однак дія деяких препаратів не пов'язане з рецепторами. Так, для осмотичних діуретиків манітолу і сечовини не існує специфічних рецепторів. Ці ЛЗ підвищують осмотичний тиск в ниркових каналцях, порушуючи реабсорбцію води і збільшуючи діурез. Зі специфічними рецепторами не пов'язане дію адсорбуючих засобів, комплексонів.

Способи, якими ЛЗ викликають ті чи інші фармакологічні ефекти, позначають терміном «механізми дії». Це поняття використовують для пояснення дії ЛЗ на молекулярному, органному і системному рівнях. Механізми дії окремих ЛЗ вивчені різною мірою, дослідження в цій області ведуть постійно, причому уявлення про механізм дії того чи іншого ЛЗ у міру отримання нових даних не тільки уточнюються, але й істотно змінюються.

Предметом фармакодинаміки вважають також види дії ЛЗ. Розрізняють місцеве і резорбтивна (системне) дію, головне і небажане, пряме і непряме, оборотне і необоротне, виборче і невибірккову, терапевтичне та токсичну дії.

Приклад місцевої дії - ефекти місцевих анестетиків при поверхневій анестезії. Препарати, тим чи іншим чином потрапляють в системний кровотік, надають системну дію.

Головним (основним) називають дію речовини, яку використовують у лікувальних цілях у кожному конкретному випадку (в інших випадках воно може бути небажаним). Дія, що не має лікувального значення в якомусь конкретному випадку, називають небажаним. Небажана дія, як правило, несприятливо для хворого.

Прикладом прямої дії може бути ефект серцевих глікозидів на серце. Побічна дія цих речовин проявляється, зокрема, збільшенням діурезу, пов'язаним з поліпшенням кровопостачання нирок.

Більшість ЛЗ діють оборотно, але можливо і необоротне дію, наприклад необоротне інгібування ацетилсаліциловою кислотою циклооксигенази-1 (ЦОГ-1).

ЛЗ змінюють різні функції організму з різною вибіркковістю. Зазвичай ЛЗ призначене для лікування одного захворювання, симптому або дуже обмеженого їх числа. Однак практично немає ЛЗ, що надають абсолютно виборче дію на той чи інший рецептор, орган або патологічний процес. Кожен препарат має більш-менш широкий діапазон ефектів і може викликати ряд бажаних або небажаних реакцій. Наприклад, морфін володіє вираженою анальгетичною активністю і належить до групи наркотичних анальгетиків. Разом з тим він пригнічує дихання, пригнічує кашльовий рефлекс, виявляє седативну дію, викликає запори, бронхоспазм, вивільнення гістаміну, надає антидіуретическое дію і т.д. Очевидно, чим вище вибіркковість дії ЛЗ, тим воно краще. ЛЗ з низькою вибіркковістю дії впливають на багато тканини, органи і системи, викликаючи безліч небажаних реакцій. Так, протипухлинні препарати, діючи на швидко діляться клітини, ушкоджують не тільки тканину пухлини, але і кістковий мозок, епітелій кишечника. Однак існують препарати з відносно високою вибіркковістю дії (блокатори H₂-рецепторів, β₁- і β₂-адреноблокатори та адреноміме-тики, м- і н-холіноблокатори і холіноміметики).

Вибірковість дії ЛЗ залежить від його дози. Чим вище доза препарату, тим менш виборчим він стає. Це відноситься як до синтетичних ЛЗ, так і до продуктів тваринного і рослинного походження. Завдяки хаотичного руху молекули ЛЗ виявляється поблизу певної ділянки рецептора і при високому Аффинитет надає ефект навіть при низькій концентрації. При збільшенні концентрації молекули вступають в реакцію з активними центрами інших рецепторів, до яких ЛЗ має менший аффинитет, - зростає кількість фармакологічних ефектів, зникає вибіркковість (селективність) дії. Наприклад, β₁-адреноблокатори в невеликих дозах блокують тільки β₁-адренорецептори, а при збільшенні дози вони починають діяти на всі β-адренорецептори. Через це при збільшенні дози, крім деякого посилення клінічного ефекту ЛЗ, завжди значно зростають частота і кількість побічних (небажаних) реакцій. Іншим прикладом можна вважати дію синтетичного препарату антидіуретичного гормону гіпофіза десмопрес-сина, який у звичайних концентраціях регулює вміст рідини в організмі, впливаючи на реабсорбцію води в нирках. Проте у великих дозах десмопрессин може викликати спазм кровоносних судин, у тому числі коронарних, і навіть смерть.

Фармакодинаміка ЛЗ залежить від багатьох факторів, зокрема від властивостей самих речовин, їх дози, часу їх призначення, поєднання з іншими ЛЗ, а також від особливостей організму, на який дані речовини впливають.

Дія ЛЗ в першу чергу залежить від їх хімічної будови. Речовини з подібною хімічною структурою зазвичай мають подібні особливості фармакодинаміки. Проте у ряді випадків фармакодинаміка препаратів з дуже близькою хімічним ладі-

ням істотно розрізняється. Як приклад можна привести значні відмінності у величині фармакологічних ефектів стереоізомерів ряду ЛЗ (епінефрин, пропранолол).

Фармакодинаміка ЛЗ може мінятися при їх повторних введеннях. Можливо звикання до ЛЗ. Для досягнення колишнього ефекту доводиться збільшувати дозу ЛЗ. При повторному введенні ЛЗ зазвичай ще не всі рецептори звільнилися від попередньої дози або виснажене кількість медіатора, в результаті ефект повторного введення може бути слабшим перший (розвивається толерантність). Швидкий розвиток звикання позначають терміном «тахифілаксія». Крім того, при повторних введеннях ЛЗ може розвиватися лікарська залежність.

При одночасному призначенні двох ЛЗ вони можуть посилювати (синергізм) або послаблювати (антагонізм) дію один одного. Розрізняють такі види синергізму: потенціювання, адитивна дія, прямий синергізм, непрямий синергізм. Антагонізм також може бути прямим і непрямим. Антагонізм, пов'язаний з хімічним або фізико-хімічною взаємодією ЛЗ, називають антідотізмом.

ЛЗ, що стимулюють які-небудь функції [стимулятори центральної нервової системи (ЦНС), гормональні препарати], як правило, більш ефективні при пригніченні відповідних функцій. Деякі речовини надають терапевтичну дію лише в умовах патології, наприклад жарознижуючі препарати.

Генетичними особливостями пояснюють ідіосинкразію - незвичайні реакції на окремі ЛЗ. Прикладами ідіосинкразії можна вважати значне подовження дії суксаметонія йодиду (недостатність псевдохолінестерази), гемоліз при введенні при-махіна (недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази) і т.д.

Таким чином, при введенні ЛЗ можливі:

- Очікувана фармакологічна реакція;
- Гіперреактивність (підвищена чутливість організму до вводиться ЛЗ);
- Толерантність (зниження чутливості до вживаного ЛЗ);

- Ідіосинкразія (індивідуальна підвищена чутливість до даного ЛЗ);

- Тахифілаксія (швидко розвинулася толерантність). Дія препарату на організм дещо відстрочено від моменту його

введення. Виділяють латентний період, період максимального дії, утримання ефекту та післядії. В одних випадках латентний період

дорівнює секундам (сублінгвальна форманітрогліцерину), в інших - днях і тижнях (спіронолактон, ауротіопрол). Тривалість латентного періоду дії ЛЗ визначає його вибір, особливо в ургентних ситуаціях. Тривалість латентного періоду в одних випадках обумовлена поступовим накопиченням препарату (зокрема, Резохин * 3, хло-Рохин) в місці його впливу, а в інших залежить від опосередкованого (непрямого, непрямого) дії (наприклад, гіпотензивний ефект БАБ). Період утримання ефекту - об'єктивний фактор, що визначає кратність і тривалість прийому ЛЗ.

Швидкість настання ефекту, його сила і тривалість залежать від декількох факторів.

Має значення швидкість введення і кількість ЛЗ, що вступив у взаємодію з рецептором, наприклад внутрішньовенне струминне введення фуросеміду в дозі 40 мг дає більш швидкий і виражений діуретичний ефект, ніж введення 20 мг внутрішньовенно або прийом 40 мг цього препарату всередину.

Велике значення має стан функціональних систем, швидкість і послідовність реакцій, що визначають бажаний ефект. При збереженій функціональній системі час розвитку фармакологічного відповіді на адекватне вплив буде кількісно і якісно постійним. При надмірному або недостатньому впливі можливий розвиток небажаних відповідей, подібна ж реакція може виникати при органічних змінах системи. Так, при сильному больовому синдромі із зниженням АТ порушуються як всмоктування ЛЗ, що приймаються всередину, так і реакції функціональних систем.

Функціональний стан основних систем залежить і від віку пацієнта. Особливо непередбачуваним дію препаратів може бути у новонароджених і літніх пацієнтів

2. Вивчення фармакокінетики тест-зразка

1. Фармакокінетичні дослідження вивчають усі процеси, що відбуваються з лікарським засобом в організмі, зокрема всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення.

2. Дослідження зазначених етапів виконується як за допомогою фізичних, хімічних або біологічних методів, так і шляхом вивчення фактичної фармакодинамічної активності діючої речовини.

3. Вивчення розподілу та виведення діючої речовини проводиться у випадках, якщо ці дані є необхідними для визначення дози досліджуваного лікарського засобу для людини.

4. Доклінічне вивчення фармакокінетики проводиться стосовно досліджуваних лікарських засобів хімічного походження незалежно від показання до застосування (терапія, діагностика).

Відповісти на питання, як ЛЗ буде діяти на організм людини, неможливо без інформації про те, як цей препарат засвоюється організмом, розподіляється в органах і тканинах, а в подальшому руйнується і виводиться. Від кожного з цих процесів залежить вираженість і тривалість ефекту ЛЗ, крім того, його зайве накопичення може бути причиною НЛР.

Існує чіткий зв'язок між концентрацією препарату в крові, інших тканинах організму і його ефектом. Для більшості ЛЗ визначена так звана терапевтична концентрація, при якій препарат надає оптимальне лікувальну дію. У середині ХХ ст. з'явилася можливість вимірювати концентрації препаратів в крові хворого. Це дозволяє вибрати оптимальну індивідуальну дозу і уникнути небажаних (токсичних) ефектів, пов'язаних із зайвою накопиченням препарату в організмі.

Вивченням процесів, які відбуваються з препаратом в організмі хворого, займається клінічна фармакокінетика (від грец. *Pharmakon* - лікарська речовина і *kinein* - рух) - розділ клінічної фармакології, що вивчає шляхи надходження, біотрансформацію, зв'язок з білками плазми та інших тканин організму, розподіл і виведення ЛЗ.

Основні фармакокінетичні властивості

Виміряти концентрацію ЛЗ безпосередньо в тканині органу (наприклад, антиаритмічного препарату в серцевому м'язі або діуретика в тканинах нирок) у людини зазвичай неможливо. Однак, знаючи концентрацію препарату в крові, можна з високою точністю передбачити його концентрацію безпосередньо в області рецепторів. Саме тому клінічна фармакокінетика вивчає переважно концентрації препаратів у плазмі крові, хоча іноді визначають концентрацію ЛЗ та в інших рідинах організму, наприклад в сечі або мокроті. Визначити концентрацію ЛЗ в плазмі крові можна за допомогою рідинної або газорідинної хроматографії, радіоиммунологического, ферментохіміческого або спектрофотометрического аналізу. Провівши серію вимірювань концентрації ЛЗ в плазмі крові через певні проміжки часу, можна побудувати графік «концентрація - час», що отримав назву фармакокінетичною кривою.

ЛЗ, що потрапляють в організм людини, піддаються абсорбції (проникають з просвіту ШКТ в кров), потім розподіляються по організму, потрапляючи в різні органи і тканини, руйнуються під впливом спеціалізованих ферментів (метаболізму) і виводяться в незміненому вигляді або у вигляді метаболітів (екскреції). На цій підставі виділяють фази абсорбції, розподілу та екскреції, хоча зазвичай ці три процеси протікають практично одночасно: ледь вступивши в організм, частина препарату відразу ж піддається метаболізму і виводиться.

У більшості випадків швидкість всіх цих процесів пропорційна концентрації препарату, наприклад чим більше доза прийнятого ЛЗ, тим швидше наростає його концентрація в плазмі крові (рис. 4-1). Швидкість метаболізму і екскреції також залежить від концентрації препарату. Процеси абсорбції, розподілу та екскреції підкоряються

закону діючих мас, згідно з яким швидкість хімічної реакції або процесу пропорційна масі реагуючих речовин.

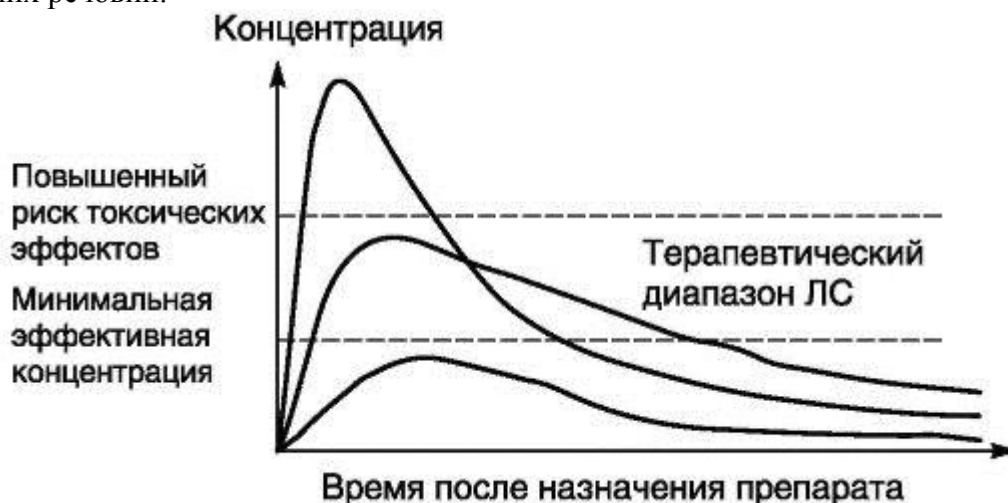


Рис. 1. Форми фармакокінетичних кривих при прийомі препарату всередину

КЛІНІЧНА ФАРМАКОКІНЕТИКА

Процеси, швидкість яких пропорційна концентрації, отримали назву процесів першого порядку. При цьому швидкість елімінації ЛЗ пропорційна його концентрації і відповідає кінетиці першого порядку. Більшість ЛЗ підкоряються законам кінетики першого порядку. Швидкість процесів (метаболізму або елімінації) при цьому непостійна в часі, але пропорційна концентрації препарату, а графік «концентрація - час» представляє собою криву: чим вище концентрація ЛЗ, тим швидше його метаболізм і виведення з організму (рис. 2).



Рис. 2. Фармакокінетична крива (кінетика першого порядку)

Якщо ЛЗ підкоряється законам кінетики першого порядку, при збільшенні його дози (наприклад, в 2 рази) відбувається пропорційне збільшення концентрації препарату в плазмі, а період часу, за який концентрація ЛЗ знижується наполовину (період напіввиведення), - постійна величина.

Якщо швидкість елімінації не залежить від концентрації препарату (наприклад, швидкість метаболізму ЛЗ обмежена кількістю бере участь у цьому процесі ферменту), то елімінація відбувається відповідно до кінетики нульового порядку (кінетика насичення). При цьому швидкість виведення препарату постійна, а графік «концентрація - час» являє собою пряму. Кінетика нульового порядку характерна для алкоголю, фенітоїну та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у високих дозах. Так, етанол (алкоголь) в організмі людини трансформується в ацетальдегід за участю дегідрогеназ. Цей процес відбувається відповідно до кінетики першого порядку. Однак якщо концентрація етанолу в крові перевищує 100 мг / л, настає насичення ферментів і швидкість його метаболізму більше не змінюється у міру збільшення концентрації в крові. Таким чином, при високих концентраціях алкоголю його елімінація схильна кінетиці нульового порядку.

Порядок кінетики являє собою взаємозв'язок між швидкістю елімінації і концентрацією ЛЗ. При кінетиці нульового порядку за рівні проміжки часу з організму виводиться однакову кількість препарату (наприклад, по 20 мг на годину), а при кінетиці першого порядку - однакова частка препарату (наприклад, по 20% щогодини).

Після одноразового внутрішньовенного введення ЛЗ його концентрація в крові швидко (протягом декількох секунд) підвищується. Потім концентрація швидко знижується шляхом перерозподілу ЛЗ в тканинах і рідинах організму (фаза розподілу), яке змінюється більш повільним зниженням концентрації в процесі екскреції препарату (фаза елімінації) (рис. 3).

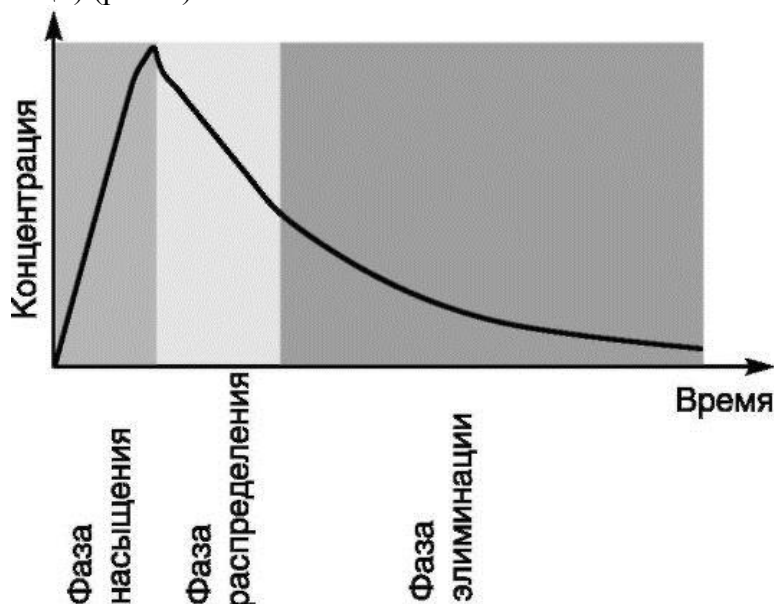


Рис. 3. Динаміка концентрації препарату в крові після внутрішньовенного введення

Для аналізу особливостей фармакокінетики використовують умовну модель, в якій організм представлений у вигляді камери. ЛЗ надходить в цю камеру (рівномірно розподіляючись по всьому її об'єму) і потім поступово виводиться згідно із законами кінетики

першого порядку. Поняття камери умовно, оскільки за ним не стоїть якесь анатомічно обмежений простір. У деяких випадках для фармакокінетичних розрахунків застосовують багатокамерні моделі. При цьому за центральну (зазвичай меншу) камеру приймають плазму крові та органи з хорошим кровопостачанням (серце, легені, печінка, нирки, ендокринні залози), а за периферичну - органи і тканини (м'язи, шкіру, жирову тканину) з низькою швидкістю кровотоку.

У однокамерній моделі після введення ЛЗ починається його елімінація згідно із законами кінетики першого порядку. Зниження концентрації препарату на 50% відбувається за рівні проміжки часу, що отримали назву періоду полуелімінації ЛЗ в плазмі ($T_{1/2}$) (рис. 4). Період полуелімінації ЛЗ - найбільш важливий з математичних

параметрів, за допомогою яких описують фармакокінетику і розраховують концентрацію препарату.

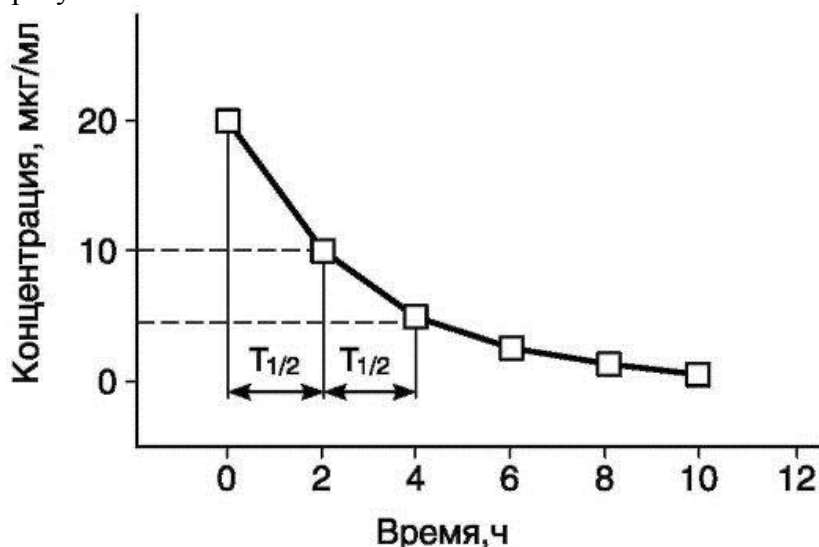


Рис. 4. Період напіввиведення

Дещо інша картина відзначена при тривалій внутрішньовенній інфузії або після повторних призначень ЛЗ (як внутрішньовенно, так і всередину). У цьому випадку концентрація препарату підвищується лінійно при тривалій інфузії (рис. 5) або стрибкоподібно при багаторазових незначних (рис. 6). Концентрація ЛЗ збільшується до тих пір, поки не буде досягнута рівновага між надходженням препарату і швидкістю його елімінації. Такий стан (надходження препарату в організм одно його елімінації) називають рівноважним. При призначенні препарату у вигляді окремих доз коливання концентрації зберігаються і при рівноважному стані, але середня концентрація залишається незмінною.

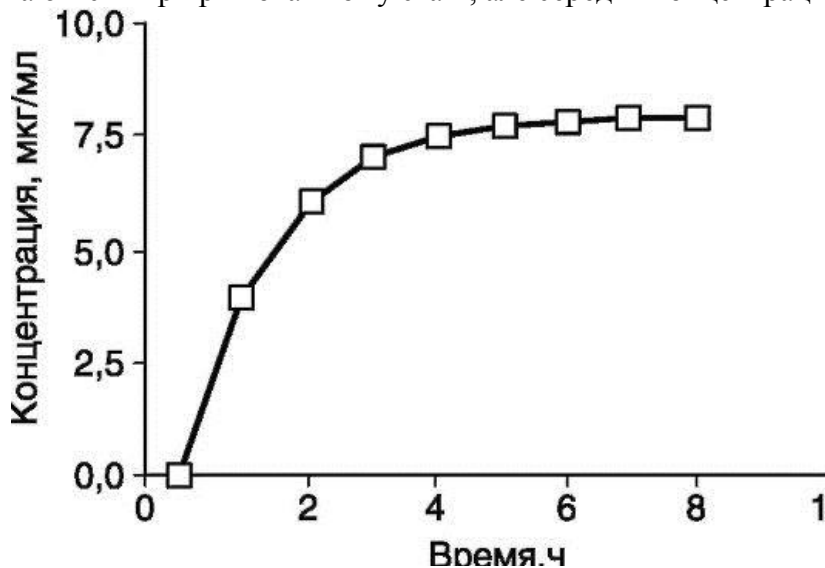


Рис. 5. Концентрація препарату в плазмі при тривалій інфузії

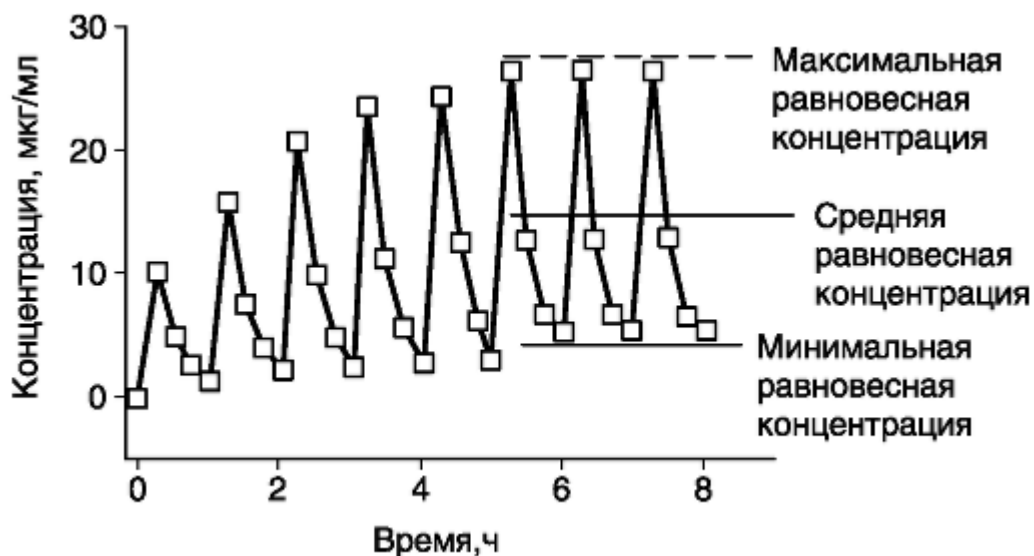


Рис. 6. Досягнення рівноважної концентрації ЛЗ при багаторазовому прийомі

Для досягнення рівноважної концентрації потрібно час, рівний приблизно п'яти періодам полувелинації. Час досягнення рівноважної концентрації залежить тільки від величини $T_1 / 2$ і не залежить ні від дози ЛЗ, ні від частоти його призначення. При застосуванні різних доз одного і того ж препарату рівновагу настає в один і той же час, хоча рівноважні концентрації різняться.

Рівноважна концентрація ЛЗ має велике практичне значення, вона забезпечує сталість фармакологічного ефекту ЛЗ. Знаючи величину $T_1 / 2$, можна не тільки розрахувати час настання рівноважного стану, а й передбачити зниження концентрації препарату в плазмі після припинення його введення. Препарати з малим $T_1 / 2$ (кілька хвилин) мають високу керованість: вже через 10 хв після скасування добутаміну або лідокаїну їх концентрація в плазмі стає нікчемною, і дія припиняється. Очевидно, що призначати ці ЛЗ можна тільки у вигляді постійних внутрішньовенних інфузій. Препарати з тривалим періодом полувелинації (фенобарбітал - 85 год, дигітоксин - 150 год, аміодарон - 700 год) зберігають свої ефекти навіть через кілька діб після припинення введення, що слід враховувати при їх призначенні. Зокрема, після скасування барбітуратів або бензодіазепінів кілька діб зберігаються зниження уваги і сонливість, відповідно в цей період хворі повинні відмовитися від керування автомобілем та виконання роботи, що потребує підвищеної уваги.

Якщо після досягнення рівноважного стану треба було збільшити або зменшити дозу ЛЗ, рівновага порушується. Концентрація препарату в плазмі змінюється (зменшується чи збільшується) до тих пір, поки рівновага не буде досягнуто знову, але вже на іншому рівні концентрації. Для досягнення нової рівноваги також потрібен час, рівне п'яти періодам полувелинації препарату. Природно, що швидка реакція організму хворого на збільшення або зменшення дози можлива тільки при короткому періоді полувелинації ЛЗ (добре керовані препарати).

Іноді рівноважна концентрація може змінюватися, навіть якщо режим дозування ЛЗ не був змінений. Зокрема, при застосуванні аміноглікозидних антибактеріальних препаратів можливий розвиток ниркової недостатності (побічний ефект ЛЗ цієї групи), при цьому швидкість елімінації ЛЗ зменшується, а їх концентрація в плазмі зростає (як і токсичну дію). Відомі ЛЗ, які викликають індукцію (посилення активності) або інгібування (пригнічення активності) ферментів мікросомального окислення в печінці. Наприклад, на тлі застосування циметидину або еритроміцину (інгібітори цитохрому Р-450) концентрація теofilіну в плазмі може істотно збільшуватися.

Показник $T_1 / 2$ - один з найважливіших фармакокінетичних параметрів. Грунтуючись на величині $T_1 / 2$, можна розрахувати час настання рівноважного стану, час

повної елімінації препарату або передбачити концентрацію ЛЗ в будь-який момент (якщо препарат має кінетику першого порядку).

Однак існують і інші фармакокінетичні параметри, мова про які піде нижче.

- Максимальна концентрація (C_{max}). Застосування препарату безпечно тільки тоді, коли величина C_{max} знаходиться в межах терапевтичного діапазону даного ЛЗ.
- Час настання максимальної концентрації (T_{max}) часто (але не завжди) збігається з максимумом фармакологічної дії ЛЗ при одноразовому призначенні.
- Площа під фармакокінетичною кривою (AUC) - величина, пропорційна загальній кількості препарату в системному кровотоці.
- Середній час утримання препарату в організмі (MRT).
- Біодоступність (F) - частка препарату (відсоток загальної дози), що досягла системного кровотоку.