

Основной задачей фармакокинетики и фармакодинамики – разработка и обоснование режима дозирования препаратов, который обеспечил бы быстрое достижение и длительное поддержание концентрации лекарственного средства в пределах терапевтического диапазона (Жердев В.П. и др., 1995; Мирошниченко И.И., 2002). Особую ценность фармакокинетические исследования имеют при экспериментальных и клинических испытаниях новых лекарственных средств (Родионов А.П. и др., 1995; Белоусов Ю.Б. и др., 1997). На завершительных стадиях доклинических испытаний фармакокинетика позволяет определять **один из важнейших биофармацевтических параметров – биодоступность, как абсолютную, так и относительную.** Фармакокинетические параметры позволяют предполагать длительность действия препаратов, к таким параметрам относятся период полувыведения и клиренс. Большие объемы распределения, превышающие во много раз физиологические объемы организма, позволяют делать вывод о депонировании препарата. Если наряду с высокими объемами распределения наблюдается низкая скорость элиминации, то в данном случае, высока вероятность кумуляции лекарственных препаратов и развитие токсических эффектов: уже на стадии доклинических испытаний позволяют определить органы потенциального действия, органы и ткани «депо» и предполагать механизмы терапевтического действия, вероятность развития побочных и токсических эффектов. позволяют выбрать рациональные пути и схемы дозирования лекарственных средств, а на стадии клинических испытаний позволяют создавать оптимальные схемы фармакотерапии с учетом индивидуальных особенностей организма больного и сопутствующих патологий.

Задача №1

Кроликам породы шиншилла вводили новое антиаритмическое средство в дозе 10 мг/кг перорально и внутривенно. Для оценки фармакокинетических свойств изучаемых лекарственных веществ рассчитывали ряд параметров (см. таблицу) Рассчитайте абсолютную биодоступность данного средства и кажущийся коэффициент распределения, период полувыведения, используя следующие данные:

Кролик Серый				Кролик Бабочка				Кролик Черныш			
i.v.		p.o.		i.v.		p.o.		i.v.		p.o.	
T, ч	C, мкг/мл	T, ч	C, мкг/мл	T, ч	C, мкг/мл	T, ч	C, мкг/мл	T, ч	C, мкг/мл	T, ч	C, мкг/мл
0,25	0,438	0,25		0,25	0,395	0,25		0,25	0,425	0,25	
0,5	0,427	0,5	0,175	0,5	0,419	0,5	0,133	0,5	0,384	0,5	0,152
0,75	2,27	0,75	0,254	0,75	2,16	0,75	0,224	0,75	2,38	0,75	0,199
1	2,55	1	0,288	1	1,98	1	0,257	1	2,23	1	0,278
1,5	1,99	1,5	0,255	1,5	2,05	1,5	0,244	1,5	1,75	1,5	0,215
2	0,496	2	0,182	2	0,514	2	0,190	2	0,487	2	0,180
4		4	0,185	4		4	0,194	4		4	0,182
6		6	0,105	6		6	0,095	6		6	0,114

Для чего используется общий (кажущийся) объём распределения?

Алгоритм решения:

1. Скопируйте или перенесите данные таблиц в Microsoft Excel. Не забывайте подписать столбики!
2. Абсолютная биодоступность рассчитывалась как отношение AUC при внесосудистом введении к AUC при внутрисосудистом введении лекарственных веществ (Для оценки интенсивности проникновения препарата в ткани используют тканевую доступность (ft) – отношение значения AUC в ткани к соответствующей величине AUC в крови).
3. Необходимо рассчитать площадь под фармакокинетической кривой “концентрация – время” (AUC), которая является основным фармакокинетическим параметром характеризующим биологическую доступность лекарственного средства. Данный параметр рассчитывается модельно – независимым методом статистических моментов в программе Microsoft Excel. Для AUC дана следующая формула:

$$AUC = \frac{C_1}{2} \Delta t_1 + \frac{C_1+C_2}{2} \Delta t_2 + \frac{C_2+C_3}{2} \Delta t_3 \dots + AUC_{ост},$$

Внимательно посмотрите, что из этой формулы можно рассчитать из таблицы (концентрации и время их достижения даны), рассчитайте основные слагаемые в удобной для Вас форме (обратите внимание на Δt !).

4. Нужно рассчитать $AUC_{ост}$ по формуле $AUC_{ост} = \frac{C_{посл}}{K_{el}}$, для чего нужно рассчитать так же K_{el} . Константа элиминации (K_{el}), характеризует снижение концентрации препарата на конечном (моноэкспоненциальном) участке фармакокинетической

кривой: $K_{el} = \frac{\ln \frac{C_{max}}{C_{посл}}}{T_{посл} - T_{max}}$ (час⁻¹), зная что зная, что C_{max} и T_{max} – максимальная концентрация и время ее достижения, $C_{посл}$ и $T_{посл}$ – последнее значение концентрации и время её определения.

5. Рассчитайте Общий (кажущийся) объём распределения (V_d), под которым понимают такой объём, при распределении в котором, препарат имел бы ту же концентрацию, что и в плазме крови, как отношение клиренса (cl) к константе элиминации (K_{el}): $V_d = \frac{cl}{K_{el}}$ (мл) для чего используйте:

- общий (кажущийся) клиренс (cl), отражающий скорость освобождения от препарата единицы объёма биожидкости, как отношение дозы (D) к AUC :

$$cl = \frac{D}{AUC} \text{ (мл/час) (рассчитайте отдельно)}$$

- рассчитанную ранее K_{el}

6. Период полувыведения ($T_{1/2}$), отражающий время, в течении которого концентрация ЛВ в крови снижается вдвое: $T_{1/2} = \frac{0,693}{K_{el}}$ (час).

7. Возможно ли рассчитать среднее время удерживания, характеризующее среднее время пребывания в организме молекулы препарата (MRT): $MRT = \frac{AUMC}{AUC}$ (час), где $AUMC$ – площадь под кривой “произведение времени на концентрацию лекарственного вещества-время”.