

Введение в фармакокинетику

В.А. Горьков, Е.И. Карамышева

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Лекарственные средства (ЛС) — синтетические, растительные и др. являются, качественно и количественно измеримыми и определяемыми модификаторами жизненных процессов. Фармакология способна обнаружить и объяснить биологические факторы и процессы, которые иным способом трудно заметить или различить. Среди влияющих на жизненные процессы химических и биохимических соединений в окружающей среде, ЛС обычно индуцируют измеримые события, экспозиция к которым характеризуется ограниченным существованием, в отличие от времени суток или года, температуры, влажности воздуха, шумов и др., действующих на нас непрерывно.

Фармакокинетика (ФК; от греч. «pharmakon» — лекарство и «kinetikos» — относящийся к движению) — наука о процессах, происходящих в живом организме с фармакологически активными веществами. Необходимость выделения ФК в самостоятельную дисциплину следует из определения фармакологии как науки о взаимодействии лекарственных средств (ЛС) с живыми организмами, подразумевающей как действие ЛС на организм (фармакодинамический фактор), так и действие организма на ЛС (фармакокинетический фактор).

Методическая основа ФК — количественный анализ и математическое моделирование кинетики изменения концентраций ЛС в биосредах организма, создание аналитических методов измерения микро- и нанограммовых концентраций ЛС и продуктов их биотрансформации (метаболизма) в сложных многокомпонентных биосредах и выделениях животных и человека. Первые исследования ФК относят к 1919–1924 гг., теоретические разработки — к 1930 г., монографии — к 1949–1963 гг., проблемный обзор на английском языке — к 1961 г., на русском — к 1967 г. В настоящее время публикации по ФК исчисляются десятками тысяч, а по темпам и объемам публикаций ФК опережает все дисциплины, связанные с созданием, испытанием и применением ЛС.

Предмет исследования ФК. Процессы, происходящие с ЛС в организме, делят на категории по степени сложности. Скорость и обратимость взаимодействий молекул ЛС и организма определяются химическими связями, прочность которых убывает в ряду: ковалентные, ионные, ион-дипольные, диполь-дипольные, водородные, гидрофобные, вандер-ваальсовы. Необратимость взаимодействий и цитотоксичность характерны в основном для ковалентных связей.

Из простых взаимодействий молекул ЛС и организма состоят сложные — поступление ЛС в кровь из места введения, распределение по органам и тканям, биотрансформация до активных и/или индифферентных метаболитов и экскреция с выделениями. Их кинетика составляет предмет исследования фундаментального направления ФК, цель которого — выяснение природы взаимодействий ЛС, а задачи — поиск зависимости от свойств ЛС и организма. Достижение цели должно

привести к прогнозу картины поведения ЛС в организме. В результате исследований появилась возможность решения прикладных задач, связанных с избирательностью действия, управлением ФК при лечении или экстремальных ситуациях (например, детоксикация), созданием оптимальных по эффективности и безопасности ЛС и лекарственных форм (ЛФ) этих ЛС.

Для обработки и интерпретации данных ФК применяют методы математического моделирования, начиная с выбора структурной схемы моделируемого явления на уровне упрощения реальной системы. В частевых моделях схему «организм/лекарство» рассматривают как совокупность абстрактных частей или камер, между которыми и внутри которых происходят процессы распределения, превращения (метаболизма) и выведения ЛС.

При пропорциональности скоростей этих процессов концентрациям или количествам изучаемого вещества в части (линейная кинетика), где процесс происходит, кинетика изменения концентраций равна сумме экспонент по числу частей модели, параметры равны предэкспоненциальным множителям, показатели экспонент — количественным характеристикам процессов. Судить о количестве частей или их соответствии реальным системам организма и оценивать параметры отдельных процессов в каждой части по единственной кривой ФК ЛС в образцах крови и выделениях сложно и ненадежно при малом числе измерений, и на смену частевым моделям пришли аналоги, более адекватные целям и задачам исследований ФК.

Для фундаментального направления созданы модели физиологического перфузионного типа, где рассматриваются реальные органы и ткани в их взаимосвязи через артериальное и венозное кровоснабжение.

Параметры модели соответствуют объему органов, скоростям кровотока через них, коэффициентам распределения ЛС между кровью и тканями, а метаболическая и экскреторная активность органов оценивается экспериментально или берется из таблиц. Реализация моделей происходит при компьютерном решении системы множества описывающих ее уравнений материального баланса.

Для оценочных, сравнительных и прогностических задач прикладного направления используются методы

теории систем, рассматривающих систему организм-ЛС как целое («черный ящик») и применяющих в интерпретации кинетических данных уравнения материального баланса или теории вероятностей. В начальном варианте, в рамках линейной кинетики, предполагается равенство потоков или скоростей поступления и выведения ЛС после однократного приема или инъекции ЛС, а также на фоне длительного введения с постоянной скоростью или повторяющегося дозирования:

$$F \cdot D = Cl \cdot AUC; F \cdot D / T = Cl \cdot C_{ss},$$

где D — доза ЛС, AUC — площадь под кинетической кривой изменения концентрации ЛС в крови, плазме или сыворотке, T — интервал между дозами, C_{ss} — равновесная концентрация ЛС в крови при длительном введении с постоянной скоростью, Cl — клиренс, а F — степень биодоступности.

При внутрисосудистом введении $F=1$. Для внесосудистых или энтеральных введений биодоступность ЛС оценивается сравнением площадей под кинетическими кривыми изменениями концентрации относительно внутрисосудистого введения, а значения клиренса вычисляются по ранее приведенным уравнениям.

Физиологический клиренс (CL — поток, очищение) — количественная характеристика способности организма к выведению ЛС путем метаболизма и/или экскреции с выделениями. Его величина не может быть выше потока крови через выводящие органы, а знание этой величины позволяет прогнозировать индивидуальные дозы и интервалы, обеспечивающие известное терапевтическое значение равновесной концентрации. От соотношения клиренса и кажущегося объема распределения (V_d) ЛС в организме зависит скорость выведения ЛС, а также скорость достижения равновесного терапевтического уровня ЛС в крови:

$$k = Cl / V_d; T_{1/2} = 0,7 (V_d / Cl),$$

где k — константа скорости элиминации, связанная с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) соотношением обратной пропорции (формулы справедливы в рамках линейной кинетики и для препаратов достаточно быстро распределяющихся в организме, чье поведение может быть описано одночастевой моделью).

Две эти формулы позволяют оценить кажущийся объем распределения ЛС, а по значению $T_{1/2}$ можно вычислить, что за $6 \times T_{1/2}$ процесс пройдет на 99%, то есть практически закончится.

Вероятностный подход рассматривает ФК-графики как кривые плотности распределения молекул ЛС по времени их пребывания в анализируемой среде и применяет для их анализа метод расчета статистических моментов нулевого (AUC), первого и второго порядков (среднее и дисперсия), на основании которых оценивается среднее время удержания (MRT — Mean Residence Time), клиренс (CL — Clearance) и объем

распределения (Volume of Distribution).

Основные процессы фармакокинетики. Для решения прикладных задач клинической ФК, таких как общая ФК-характеристика новых ЛС и поиск зависимости эффектов от концентрации их активных форм в месте действия, достаточно ограничиться тетрадой процессов: поступления, распределения, биотрансформации (метаболизма) и выведения.

От их эффективности зависит действующая концентрация, определяющая величину эффектов, и эти процессы направленно регулируются выбором путей и режимов введения ЛС. Существуют методические ограничения прижизненной доступности для анализа крови и выделений, что дает возможность оценить только эти процессы. Выделение сложных процессов в качестве «основных» справедливо для прикладных исследований и носит скорее вынужденный (ограниченные возможности получения измерительной информации), нежели принципиальный характер, поскольку основными являются и межмолекулярные или простые процессы, из которых они состоят.

Фармакокинетические детерминанты эффектов. Известны пять фармакокинетических детерминантов эффекта, значимо определяющих его величину:

1. Концентрации ЛС, влияющие на функции центральной и периферической нервной системы в каждый момент времени после однократного введения, однозначно связаны с нейромышечными эффектами. К их числу относятся мышечные релаксанты, аминокликозиды, галлюциногены, психостимуляторы, алкоголь и др. Существование взаимосвязи обусловлено высокой скоростью проявления эффекта путем обратимого взаимодействия с рецепторами и быстрым обменом ЛС между кровью и местом действия, в результате чего лимитирующей стадией биологического действия ЛС становится изменение его концентрации в крови.

2. Максимальное значение действующей концентрации может детерминировать (определять) величину эффекта из-за медленной диссоциации комплекса «ЛС-рецептор» или более медленного выведения из места действия по сравнению с выведением из крови. Первое справедливо для противоопухолевых веществ интеркалирующего типа, второе — для некоторых бензодиазепинов, снотворных и релаксантов. Во всех случаях длительность действия определяется максимумом содержания ЛС в месте действия, пропорциональным максимуму содержания ЛС в крови.

3. Площадь под кинетической кривой концентрации ЛС является удобной мерой экспозиции всего организма или его отдельных систем к активному ЛС, поскольку пропорциональна как величине концентрации ЛС в крови, так и времени удержания ЛС, чем определяется конечный эффект ЛС, его терапевтическое или токсическое действие.

4. Скорость достижения эффективной концентрации определяет величину эффекта ряда рецепторно действующих психотропных ЛС — амфетаминов, бензодиазепинов и др. Эту зависимость можно объяснить отрицательным кооперативным эффектом взаимодей-

ствия ЛС с рецепторами, т.е. так называемой «острой адаптацией». Эффектам такого типа свойственна более высокая активность при внутрисосудистых введениях по сравнению с внесосудистыми введениями существенно больших доз.

5. Время превышения или поддержания эффективной концентрации детерминирует величину эффекта многих анестетиков, снотворных, химиотерапевтических и других ЛС. Для первых это время определяется врачом, а для химиотерапевтических агентов должно превышать время генерации патогенных микроорганизмов или опухолевых клеток. Наличие эффективной концентрации ЛС в крови, выше которой эффект не растет, а ниже — падает, связывают с насыщением процессов ферментативного ингибирования, рецепторного связывания и/или активного транспорта в клетки-мишени и др.

Таким образом, в проблеме фармакокинетической обусловленности эффекта ЛС вместо абстрактного понятия «концентрация» появляется конкретное — «фармакокинетический детерминант эффекта», тип которого зависит в большей степени от механизма действия ЛС, соответствующего данному эффекту, в связи с чем необходимо отметить несколько очевидных аспектов этой новой концепции.

Из нее следует, например, что один и тот же эффект может определяться разными детерминантами: противоопухолевый — временем превышения эффективной концентрации для антиметаболитов, максимальным значением действующей концентрации — для антибиотиков интеркалирующего типа и площадью под кинетической кривой (степенью биодоступности) — для алкиляторов. Разными ФК-детерминантами могут определяться разные эффекты одного и того же вещества: для типичного нейролептика аминазина, например, возможны все типы — мидриатический эффект зависит в наибольшей степени от действующей концентрации и изменяется синхронно с ней, ретинопатический — обусловлен ее максимумом, экстрапирамидный — площадью под кинетической кривой (степенью биодоступности), антипсихотический — скоростью достижения эффективной концентрации, седативный — временем ее превышения. Вполне возможно, что знание детерминантов поможет прогнозировать оптимальные пути и режимы введения новых ЛС, для которых фармакокинетический детерминант, например, максимален, а токсический — минимален.

Отметим, что понятия фармакокинетических компонентов и детерминантов не эквивалентны: фармакокинетический компонент может включать более одного детерминанта в определенной функциональной взаимосвязи. Идентифицировать тип детерминанта теоретически возможно методом фракционирования дозы, поскольку при введении фиксированной дозы в один или два приема площадь под кинетической кривой не меняется, максимальное значение концентрации ЛС снижается, а время удержания выше эффективного значения возрастает.

Выбор лекарственной формы, пути и скорости введения ЛС — реальный и доступный путь создания оптимального профиля изменения концентрации активных форм ЛС в крови и месте действия. При внутрисосудистом введении ЛС поступает в системное кровообращение, а скорость введения и, следовательно, эффективность нетрудно регулировать, применяя болюсную инъекцию, инфузию с постоянной или переменной скоростью и др. Перечень лекарственных форм, путей и способов введения ЛС достаточно велик, а их специфические особенности изучаются в рамках фармаки.

Наиболее распространен (но и сложен!) пероральный путь введения в растворах, таблетках, капсулах, порошках и др. из-за множества зависимостей от факторов ЛС (плотность, растворимость, pH и др.) и организма больного. Движущей силой поступления и распределения ЛС является разность концентраций свободного, несвязанного с биомакромолекулами ЛС, а степень распределения зависит от их сродства. Возможно также избирательное поступление активным транспортом, если переносится нейтральная форма ЛС.

Биотрансформация (метаболизм) — процесс химического превращения ЛС с образованием фармакологически активных (и токсичных в том числе!) или индифферентных продуктов — метаболитов. Образование неактивных метаболитов можно рассматривать и как выведение или детоксикацию. Метаболиты, как правило, более полярны и водорастворимы. Биотрансформация насыщаема: при высоких концентрациях ЛС ее удельная скорость снижается вплоть до постоянного значения, например, для этанола.

Экскреция с выделениями — мочой, желчью, потом, слюной и др. также зависит от скорости доставки ЛС в экскреторный орган и от активности собственно экскреторных систем. Почечная экскреция определяется совокупностью трех основных процессов: 1) гломерулярная фильтрация; 2) активная секреция в просимальной части извитых канальцев; 3) тубулярная реабсорбция.

Скорость фильтрации прямо пропорциональна концентрации свободного ЛС в плазме, активная секреция характеризуется наличием насыщаемого транспорта для анионов, катионов и амфотерных соединений.

Заключение. Развитие фармакокинетики как самостоятельной дисциплины на современном этапе обусловлено новыми достижениями в фармакологии, совершенствованием методов аналитической химии, появлением все более «интеллектуальных» компьютерных программ для математического моделирования. В этой статье в самом общем виде сформулированы основные проблемы, изучаемые в рамках теоретической и прикладной фармакокинетики. Все эти вопросы планируется более подробно обсуждать на страницах этого нового журнала.