

УДК 615.1.001.8:681.31

**ВИКОРИСТАННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ З МЕТОЮ
ПЛАНУВАННЯ РЕЖИМІВ ДОЗУВАННЯ ДЛЯ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК ПІД
УМОВНОЮ НАЗВОЮ МЕТРО-ПЛІВКА****Л.І. Пономаренко***Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
(Повідомлення II)*

Розроблена методика «стиснення» даних фармакокінетичних досліджень з використанням однокамерної моделі. Проведені фармакокінетичні дослідження лікарських плівок, що містять метронідазол. Додатково проведено якісне оцінювання їх фармакокінетичних параметрів із встановленням оптимальних індивідуальних режимів дозування.

Ключові слова: "Метро-плівка", дозування, фармакокінетичні дослідження.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ С ЦЕЛЬЮ
ПЛАНИРОВАНИЯ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПЛЕНОК ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ МЕТРО-ПЛЕНКА****Л.Н. Пономаренко***Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика*

Разработана методика «сжатия» данных фармакокинетических исследований с использованием однокамерной модели. Проведены фармакокинетические исследования лекарственных пленок, содержащих метронидазол. Дополнительно проведена качественная оценка их фармакокинетических параметров с установлением оптимальных индивидуальных режимов дозирования.

Ключевые слова: "Метро-пленка", дозирование, фармакокинетические исследования.

**USE OF FARMACOKINETIC PARAMETERS WITH PURPOSE OF
PLANNING OF MODES OF DOSAGE FOR MEDICAL TAPES UNDER THE
CONDITIONAL NAME SUBWAY-TAPE****L.N. Ponomarenko***National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P.L. Shupyk*

The developed method of «compression» of data of farmakokinetichnikh researches is with the use of odnokamernoy model. Farmakokinetichni researches of medical tapes which contain metronidazol are conducted. A high-quality evaluation is additionally conducted them farmakokinetichnikh parameters with establishment of the optimum individual modes of dosage.

Key words: "Subway-tape", dosage, farmakokinetichni research.

Вступ. Процес лікування будь-якого захворювання завжди складається з періодичного введення лікарських засобів (ЛЗ) в організм хворого, інтервали і дози якого визначаються їх фармакокінетичними характеристиками.

Відомо, що при тривалому періодичному введенні ЛЗ в організм спостерігається поступове встановлення рівноваги між кількістю введеного лікарського за-

собу і його елімінацією. Тому основна мета фармакокінетики полягає в тому, щоб розрахувати, яка доза препарату, введеного в організм, може компенсувати його зменшення в організмі за певний період часу. З практичної точки зору важливо також утримати концентрацію в потрібному терапевтичному діапазоні. Отже стратегія лікування полягає в тому, щоб кожна одержувана в процесі лікування концентрація знахо-

© Л.І. Пономаренко

дилася в межах статистично обґрунтованого еталонного терапевтичного діапазону і при необхідності проводилась така корекція дози або інтервалу між введеннями або прийомами ЛЗ, щоб стаціонарна концентрація підтримувалась в певних межах в плазмі крові або вибраній цільовій тканині [2, 3].

Біологічна дія лікарських речовин значною мірою визначається особливостями їх попадання в системний кровотік, а також в ті органи і тканини, в яких проходить їх специфічна дія. Лікарські субстанції, введенні в організм (крім введення препарату у вигляді істинного розчину) перш за все повинні вивільнитися із лікарської форми [1, 4]. У випадку введення плівок лікарська речовина розчиняється під дією рідини організму, безпосередньо слини.

Тобто, якісна оцінка фармакокінетичних параметрів передбачає врахування оптимальних індивідуальних режимів дозування з метою отримання необхідних терапевтичних концентрацій, що дозволить уникнути можливих побічних токсичних реакцій.

Основна частина. *Оцінка біодоступності* включає визначення вивільнення і розчинності препарату в місці його введення, виявлення кількості вільного ЛЗ в тканинах пародонту, а також виміру фармакологічного ефекту або клінічної реакції.

Для лікарських засобів, що вводяться через рот, біодоступність може бути меншою 100 % з двох причин: через неповне всмоктування діючої речовини (субстанції), або ж у зв'язку з активною елімінацією її при первинному проходженні через печінку (ефект першого проходження). Однак при букальному (плівки) введенні лікарський засіб проникає в системний кровотік через вени обличчя, які впадають в яремну вену поблизу підключичної вени. Отже, він не підпорядковується ефекту першого проходження. В зв'язку з цим оцінка біодоступності включає визначення вивільнення і розчинення препарату в місці введення або поглинання.

Вплив елімінації на біодоступність визначали коефіцієнтом екстракції (E_a) за формулою (1).

$$E_R = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}}, \quad (1)$$

де: C_{in} - концентрація препарату на вході;
 C_{out} - концентрація препарату на виході.

Коефіцієнт екстракції дорівнює 0,19 для метронідазолу.

Екстракційне відношення препарату для даного органа - величина, що дорівнює частині препарату, що видалається цим органом: $0 < E_R < 1$.

Величина екстракційного відношення пов'язана з іншим важливим фармакокінетичним параметром - біологічною доступністю F , наступним відношенням (формула 2):

$$F = 1 - E_R, \text{ або } F\% = 100\% - E_R\%, \quad (2)$$

де: F - біологічна доступність;

E_R - величина екстракційного відношення.

У даному випадку F - це частка препарату, що надходить до системного кровообігу. Виходячи з формули (2), біологічна доступність для метронідазолу дорівнює 81 %.

Біологічна доступність препарату пов'язана також з таким параметром, як швидкість біологічної доступності, і визначається константою швидкості поглинання препарату з місця введення. Це важлива складова фармакокінетики, оскільки вона відображає відмінності у кінетиці ЛЗ, навіть тоді, коли вони мають однаковий ступінь біодоступності. Така кінетична поведінка пояснюється тим, що швидкість поглинання пов'язана з часом досягнення максимальної концентрації в крові, а також величиною цього максимуму. Швидкість біодоступності визначається за формулою (3).

$$R_{\infty} = k_a \frac{FD}{V_d}, \quad (3)$$

де: R_{∞} - швидкість біологічної доступності;

k_a - константа швидкості всмоктування;

F - біологічна доступність;

D - доза лікарського препарату;

V_d - об'єм розподілу.

Швидкість біодоступності для метронідазолу дорівнює 0,00082 мкг/мл хв.

Часові характеристики дії лікарських плівок "Метро-плівка". Принципи фармакокінетики створюють основу для розуміння часових характеристик дії лікарських засобів.

У найпростішому випадку дія лікарського засобу безпосередньо пов'язана з його концентрацією в тканинах (оскільки препарат місцевої дії), але це не обов'язково означає, що ефекти прямо пропорційні змінам концентрації у часі. Оскільки зв'язок між концентрацією лікарського засобу і його дією нелінійний, ефект не завжди буде прямо пропорційним концентрації.

За умови періодичного введення лікарського засобу кожна наступна доза повинна вводитися до того, як завершиться елімінація попередньої. Внаслідок цього рівень лікарського препарату в організмі по-

ступово підвищується і досягає деякого постійного рівня. Цей процес має назву кумуляції, а час досягнення цього стану називають фазою плато або стаціонарного стану.

Призначення лікарського препарату хворим пов'язане з вирішенням чотирьох задач, які кількісно характеризуються змінними величинами: кількістю препарату, що вводиться в організм одномоментно: вибором шляху введення препарату, інтервалом між послідовними дозами і періодом введення препарату.

Так, період напіввиведення метронідазолу на швидкості всмоктування ($T_{1/2 \text{ ка}}$) дорівнює 3,6 години. Після введення щурові масою 200 г препарату в дозі 2,72 мкг/г пік концентрації в тканинах ($C_{\text{тах}}$ 1,18 мкг/мл) буде спостерігатися через 3,6 години.

Для ЛЗ з $t_{1/2}$ від 3 до 24 год часто використовується інтервал дозування від 1 до 3 $t_{1/2}$. Призначення таких препаратів може починатися з підтримувальної дози. Якщо почати лікування ЛП з підтримувальної дози і вводити через кожні 8 год (тобто 3 рази на добу), досягнення стаціонарної концентрації буде тільки через 30 год (3-4 X). Таким чином, використання навантажувальної дози через один виправдано. При цьому кратність складає 3 або 1 раз на добу. Однак, в даному випадку ЛП належать до пролонгованих систем і прийом навантажувальної дози недоцільний з тієї причини, що в ротовій порожнині ЛП розчиняються протягом до 6 годин. Після повного розчинення плівок на пародонті утворюється мікроплівка, яка здійснює подальшу терапевтичну дію на тканини пародонту. Це пояснює, чому ЛЗ з коротким періодом напіввиведення може призначатися один раз на день і зберігати свій ефект весь цей час. Тому при застосуванні ЛП на тканини пародонту оптимальним є кратність введення 1 раз на добу.

Підтримувальна доза ЛП "Метро-плівка". У більшості клінічних ситуацій ЛЗ вводять так, щоб підтримати його постійний рівень в організмі, тобто з кожною дозою повинна вводитися кількість препарату, достатня для поповнення елімінованої після попередньої дози. Таким чином, розрахунок підтримувальної дози (ПД) є обов'язковим завданням. При визначенні ПД необхідно, щоб швидкість введення препарату ($V_{\text{введ}}$) дорівнювала швидкості його виведення з організму (формула 4):

$$V_{\text{введ}} = Cl_{200} \cdot C_t \quad (4)$$

де: $V_{\text{введ}}$ - швидкість введення ЛЗ;
 Cl_{200} - кліренс;
 C_t - терапевтична концентрація лікарського засобу.

Швидкість введення метронідазолу складає 536,64 мкг/хв/200 г.

Оскільки інтервал між рекомендованими прийомами дорівнює 24 год, то ПД визначається за формулою (5).

$$\text{ПД} = \frac{V_{\text{введ}}}{F} \times t, \quad (5)$$

де: $V_{\text{введ}}$ - швидкість введення ЛЗ;
 F - біологічна доступність;
 t - інтервал між прийомами.

Підтримувальна доза метронідазолу для щура із середньою масою 200 г складає 6,62 мкг.

Отже, для ПД необхідним є прийом 1 плівки "Метро-плівка". Однак, як було сказано вище, для ЛП пролонгованої дії відсутня необхідність застосування ПД лікарського засобу.

Фактор кумуляції. При повторному введенні лікарського засобу він може накопичуватися в організмі до того часу, поки не припиниться введення. Це пов'язано з тим, що теоретично потрібний обмежений час для повної елімінації даної дози препарату. Практично це означає, що якщо інтервал між дозами коротший, ніж чотири періоди напіввиведення, то може мати місце кумуляція.

Кумуляція обернено пропорційна частині дози, введеної за кожний інтервал між прийомами лікарського засобу. Ця фракція дорівнює 1 за відрахуванням частини лікарського засобу, що залишилася перед введенням наступної дози. Останню можна визначити, якщо відомі інтервал між дозами і періодом напіввиведення. Загальноприйнятий показник кумуляції визначають як фактор кумуляції.

Для лікарського засобу, який призначається через кожний період напіввиведення, фактор кумуляції дорівнює 1/0,5, або 2.

Отже, фактор кумуляції для ЛП "Метро-плівка" дорівнює 2, оскільки рекомендований прийом через кожний період напіввиведення, тобто 1 раз на добу.

Навантажувальна доза. Коли час досягнення стаціонарного стану достатньо суттєвий, то при застосуванні ліків з позитивним періодом напіввиведення бажано вводити надлишкову дозу (НД), яка швидко підвищить концентрацію лікарського засобу в тканинах пародонту до рівня цільової.

Теоретично необхідно тільки розрахувати величину надлишкової дози, а не швидкість її введення, і в першому наближенні цього достатньо.

Навантажувальна доза визначається за формулою (6).

$$\text{НД} = \text{ПД} \cdot \text{фактор кумуляції}, \quad (6)$$

де: НД - навантажувальна доза;
ПД - підтримувальна доза.

МЕДИЧНА ІНФОРМАТИКА ТА ІНЖЕНЕРІЯ

Навантажувальна доза для плівок "Метро-плівка" дорівнює 13,24 мкг для метронідазолу.

Висновки. Фармакокінетичні параметри, що враховані для планування режимів дозування, подані у табл. 1.

Таблиця 1. Фармакокінетичні параметри для планування режимів дозування лікарських плівок "Метро-плівка"

№ з/п	Фармакокінетичні параметри	Метро-плівка
		метронідазол
1	E_R – коефіцієнт екстракції	0,19
2	F – біологічна доступність, %	81
3	R_{60} – швидкість біологічної доступності, мкг/мл хв	0,00082
4	$V_{ввсд}$ – швидкість введення ЛЗ, мкг/хв/200 г	536,64
5	ПД – підтримувальна доза, мкг	6,62
6	НД – навантажувальна доза, мкг	13,24 мкг

Отже, проведені фармакокінетичні дослідження показали, що лікарські плівки "Метро-плівка" мають переважно місцеву дію.

Література

1. Давтян Л.Л. Визначення фармакокінетичних параметрів лікарських плівок "Віруллен" у крові щурів / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, О.Я. Коритнюк, П.І. Серета // Фармаком. - 2004. - № 1. - С. 89-93.
2. Каркищенко Н. Н. Фармакокінетика / Н.Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С.А. Сергеева. - Ростов н/Д.: Феникс, 2001. - 84 с.
3. Мирошниченко И. И. Основы фармакокинетики / И.И. Мирошниченко. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. - 192 с.
4. Brown R.P. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models / R.P. Brown, M.D. Delp, S.L. Lindstedt, L.R. Rhomberg, P.P. Bellies // Toxicol. Ind. Health. - 1997. - Vol. 13. - P. 407-484.