

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისი სახელმწიფო
უნივერსიტეტის

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის

მესამე სემესტრის დოქტორანტი,

მანუჩარ გვარამია,

სემინარის თემა:

ფარმაკოკინეტიკის ზოგადი მიმოხილვა

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ქ.მ.დ., პროფ. მ.რუხაძე

2013 წ

ფარმაკოკინეტიკის ზოგადი მიმოხილვა

ფარმაკოკინეტიკის მნიშვნელობა. ფარმაკოკინეტიკური კვლევის ფაქტიური მნიშვნელობა დიდია. მათი გამოყენებით შეიძლება შერჩეულ იქნას, როგორც პრეპარატის შეყვანის ოპტიმალური გზები, ასევე რაციონარული დოზირება. მიუხედავად იმისა, რომ ცხოველებზე მიღებული ექსპერიმენტული ფარმაკოკინეტიკური მონაცემების პირდაპირი გადატა ადამიანებზე გარკვეულ სიძნელეებთან არის დაკავშირებული, ფარმაკოკინეტიკური ცდების შედეგები წარმატებით შეიძლება იქნას გამოყენებული როგორც კვლევის გეგმა, როგორც ჯამრთელ მოხალისეებში ასევე ავადმყოფებში. მკურნალობის ნებისმერ პროცესში შეუძლებელია ფარმაკოკინეტიკური კვლევების უგულებელყოფა. სამკურნალო პრეპარატების ფარმაკოკინეტიკური თვისებები იძლევიან საშუალებას დაზუსტდეს პრეპარატების გამოყენების ჩვენებები და უკუჩვენებები, უკეთ გაირკვეს პრეპარატების მოქმედების მექანიზმები. განსაკუთრებულ ინტერესს იმსახურებს პრეპარატების დაკავშირება სპეციფიურ რეცეპტორებთან. ფარმაკოკინეტიკური მონაცემების ცოდნა აადვილებს ახალი პრეპარატების რაციონალურ ძიებას, ხშირ შემთხვევებში ფარმაკოკინეტიკური კვლევები საშუალებას იძლევა გამოვლენილ იქნას სხვადასხვა პრეპარატების შსაძლო ინტერფერენცია .

ორგანიზმში პრეპარატების განაწილების მათემატიკური მოდელები ფარმაკოკინეტიკაში. ორგანიზმში პრეპარატების განაწილების მათემატიკური მოდელების გამოყენება მნიშვნელოვნად აფართოებს ექსპერიმენტალური მონაცემების ინტერპრეტაციის შესაძლებლობას და საშუალებას იძლევა მიღებულ იქნას დამატებითი ინფორმაცია, რომელიც მით უფრო საინტერესოა, რამდენადაც შერჩეული მოდელი შეესაბამება ცდის პირობებს.

ერთნაწილიანი მოდელის მიხედვით ორგანიზმი წარმოადგენს ნაკადურ ჭაკეტულ ჭურჭელს (კამერას), რომელიც შეიცავს ჰომოგენურ სითხეს, რომელშიც ერთი მილით მიეწოდება საკვლევ პრეპარატი, ხოლო მეორეთი გამოძევდება. პრეპარატის ფარმაკოკინეტიკა ორგანიზმში ხასიათდება ამ კამერაში პრეპარატის კონცენტრაციის ცვლილებით, ხოლო პრეპარატის კონცენტრაციის კინეტიკა აღიწერება მარტივი ექსპონენციალური განტოლებით. მოდელი რიგ შემთხვევებში შეესაბამება დროში პლაზმაში პრეპარატის კონცენტრაციის ცვლილებას, მაგრამ არც ისე ხშირად როგორც ეს მიღებულია. ერთნაწილიანი მოდელი უფრო ხშირად ამართლებს პრეპარატების შედარებით მცირე დოზების ვენური შეყვანის დროს. განაწილების ერთკამერიანი მოდელის პოსტულატებზე დაყრდნობით შეიძლება გამოთვლილ იქნას ისეთი პარამეტრები, როგორცაა კონცენტრაცია ნულოვან დროში, ელიმინაციის პირველი რიგის კონსტანტა, სისხლის პლაზმაში კონცენტრაციის ორმაგი შემცირების პერიოდი, პლაზმური კლირენსი, განაწილების მოცულობა. განაწილების მოცულობის მიხედვით მსჯელობენ ნივთიერების პლაზმიდან ქსოვილურ სითხეში და უჯრედის შიგნით შესვლის უნარზე.

ორნაწილიანი მოდელის მიხედვით (რომელიც აღიწერება ორი ექსპონენციალური განტოლებით) ორგანიზმი იყოფა ორ ნაწილად: სისხლი და ქსოვილები (ქსოვილები განიხილება ჯამურად). თითოეულისთვის შეიძლება გამოთვლილ იქნას კონსტანტები.

მრავალკომპონენტიანი მოდელები, რომლებიც ითვალისწინებენ აგრეთვე დამატებით ფაქტორებს (ელიმინაციის სხვადასხვა სახეს, რომელიმე ქსოვილში პრეპარატის დეპონირებას, სხვადასხვა მეტაბოლიტების წარმოქმნის სიჩქარეს და სხვას) მარტივ მოდელებზე უფრო ზუსტია, მაგრამ მათი გამოთვლა უფრო რთულია. ამიტომ სამკურნალო პრეპარატების უმეტესობის, მათ შორის ანტიეპილეფსიური პრეპარატების ფარმაკოკინეტიკა განიხილება ე.წ. ერთნაწილიანი წრფივი მოდელის ფაგლებში.

პრეპარატის ორალური შეყვანისას მოდელის სახე სქემატურად შემდეგნაირად შეიძლება იქნეს წარმოდგენილი: პრეპარატის შეყვანის ადგილი $\xrightarrow{K_{abs}}$ სისხლი $\xrightarrow{K_{el}}$ ელიმინაცია პრეპარატის შესვის პროცესი შეყვანის ადგილიდან ანუ შეწოვა (აბსორბცია) აცილებელი პირობაა, რათა პრეპარატმა გამოავლინოს სამკურნალო ეფექტი. შეწოვის სიჩქარე ორალური შეყვანისას დამოკიდებულია დოზაზე, ხსნარის კონცენტრაციაზე, იმ ზედაპირის სიდიდეზე, საიდანაც ხდება შეწოვა, ნივთიერების დიფუზიის უნარზე და სხვა. პრეპარატების შეწოვა კუჭნაწლავის ტრაქტიდან უფრო რთულ პროცესს წამოადგენს, რომელზედაც გარდა ნივთიერების ხსნადობისა, ბევრი ფაქტორი მოქმედებს, მაგ. პრეპარატი სტაბილურია თუ არა კუჭის მჟავა გარემოში. მიუხედავად იმისა, რომ ორალური მიღებისას პრეპარატის შეწოვის სისრულე ყოველთვის უფრო ნაკლებია, ვიდრე პარენტალური შეყვანისას, მოხერხებულობის გამო უფრო ხშირად არჩევენ პერორალურ შეყვანას.

ძირითადი ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები. ორალური შეყვანის დროს პირველ რიგში მიმდინარეობს პრეპარატის შეწოვა კუჭ-ნაწლავის კედლების მიერ, რის შედეგადაც სისხლში იზრდება პრეპარატის კონცენტრაცია ($C_{კლ}$) ეს პროცესი ხასიათდება აბსორციის მუდმივას საშუალებით (K_{abs})

აბსორბციის პარალელურად მიმდინარეობს ორგანიზმიდან პრეპარატის ელიმინაციის პროცესი, რის შედეგადაც სისხლში პრეპარატის კონცენტრაცია მცირდება. არჩევენ პრესისტემურ და სისტემურ ელიმინაციას. პრესისტემური ელიმინაცია ხორციელდება ნივთიერების პირველი გავლისას კუჭის კედელში, ღვიძლში და ფილტვებში. სისტემური ელიმინაცია ეს არის ნივთიერების გამოდევნა სისხლის მიმოქცევის სისტემიდან. პრესისტემური ელიმინაციის ინტენსივობა სხვადასხვა ნივთიერებებისთვის არ არის ერთნაირი, იგი შეიძლება იცვლებოდეს 0-დან 100 % - მდე.

ელიმინაცია ხასიატდება მუდმივას საშუალებით (K_{el}). ელიმინაცია რთული პროცესია. იგი შედგება ორგანიზმიდან პრეპარატის უცვლელი ფორმით გამოყვანისა (ექსკრეცია) და ორგანიზმში მისი გარდაქმნისაგან (მეტაბოლიზმი, ბიოტრანსფორმაცია).

თირკმლის ექსკრეცია - სამკურნალო ნივთიერებების ელიმინაციის გავრცელებული სახეა. თირკმლის გორგლებში ულტრაფილტრაცია აუცილებელი კომპონენტია ექსკრეციის სისხლში ცირკულირებადი ნივთიერებებისთვის. არათირკმლისმიერი ექსკრეცია დამხმარე როლს თამაშობს ორგანიზმიდან სამკურნალო ნივთიერებების ელიმინაციაში.

ბიოტრანსფორმაცია ანუ მეტაბოლიზმი ეს არის ქიმიური გარდაქმნების რიგი, რომელსაც განიცდის სამკურნალო საშუალება ორგანიზმში მოხვედრისას. უმეტეს შემთხვევებში ბიოტრანსფორმაციას თან ახლავს მეტაბოლიტების წარმოქმნა, რომლებსაც ახასიათებთ ნაკლები აქტივობა ან სრულიადაც მოკლებული არიან საწყისი პრეპარატის მოქმედებას. ზოგიერთ შემთხვევაში მეტაბოლიტს იგივე ფარმაკოლოგიური მოქმედება აქვს, როგორც ძირითად პრეპარატს. სამკურნალო პრეპარატების კინეტიკით სისხლის პლაზმაში, შარდში, ნაღველში და ქსოვილებში.

პრეპარატის შეყვანისას ორგანიზმში აბსორბციის სიჩქარე მაქსიმალურია (W_{abs}) გარკვეული დროის გასვლის შემდეგ (W_{abs}) მცირდება, რადგან მცირდება პრეპარატის კონცენტრაცია შეყვანის ადგილას. პროცესის დასაწყისში ელიმინაციის სიჩქარე მინიმალურია. ხოლო შემდეგ იზრდება სისხლში პრეპარატის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად.

პრეპარატის მაქსიმალურ კონცენტრაციას (C_{max}) შეესაბამება აბსორბციასა და ელიმინაციის სიჩქარეების ტოლობა $W_{abs} = W_{el}$ დროის ამ მომენტისთვის (T_{max}) პრეპარატის სისხლში დაგროვების სიჩქარეა:

$$W_{პრეპ} = \frac{d[c]}{dt} = W_{abs} + W_{el} = 0$$

სამკურნალო პრეპარატების უმრავლესობისთვის, როგორც აბსორბცია ასევე ელიმინაცია ემორჩილება პირველი რიგის რეაქციის კანონებს. ამ შემთხვევაში სისხლის პრეპარატის კონცენტრაცია დროის რაღაც მომენტისთვის შემდეგნაირად გამოისახება.

$$C_t = \frac{K_{abc}}{K_{abc} - K_{el}} (e^{-K_{el}t} - e^{-K_{abst}})$$

სადაც C_0 პირობითი პარამეტრია. C_0 ტოლია პრეპარატის იმ საწყისი კონცენტრაციისა, რომელიც გვექნებოდა მისი მყისიერი განაწილებისას ორგანოებსა და ქსოვილებში. შემოვიტანოთ აღვნიშვნა:

$$B = C_0 \frac{K_{abc}}{K_{abc} - K_{eL}}$$

მაშინ გამოსახულება მიიღებს შემდეგ სახეს:

$$C_t = B (e^{-K_{eL}t} - e^{-K_{abst}})$$

იმ შემთხვევაში როცა $K_{abs} \gg K_{el}$ კინეტიკური მრუდის აღმავალი შტოს საწყის მონაკვეთზე პრაქტიკულად მიმდინარეობს მხოლოდ აბსორბციის პროცესი, ხოლო დაღმავალ შტოზე ელიმინაციის. აქედან გამომდინარე, დაღმავალი შტოს კინეტიკა შეიძლება აღიწეროს შემდეგნაირად:

$$C_t = B e^{-K_{eL}t}$$

აქედან

$$\ln C_t = \ln B - K_{eL}t$$

თუ ექსპერიმენტული მონაცემების გამოყენებით ავაგებთ წრფეს კოორდინატებში $\ln C_t - t$, მაშინ წრფის დახრა აბსცისათა ღერძის მიმართ ტოლია K_{el} , ხოლო ორდინატთა ღერძის მონაკვეთი კოორდინატთა სათავიდან ექსტრაპოლირებული წრფის გადაკვეთის წერტილზე წარმოადგენს $\ln B$ -ს.

ელიმინაციის ნახევარ პერიოდი გამოითვლება ფორმულით:

$$T_{1/2el} = \frac{\ln 2}{K_{el}}$$

აბსორბციის ნახევარპერიოდი გამოითვლება გამოსახულებით:

$$T_{1/2abc} = \frac{\ln 2}{K_{abc}}$$

აბსორბციის და ელიმინაციის მუდმივების მნიშვნელობის ცოდნა საშუალებას გვაძლევს განვსაზღვროთ სხვა მნიშვნელოვანი ფარმაკოკინეტიკური სიდიდეები, კერძოდ განაწილების მოცულობა V_d და კლირენსი Cl .

განაწილების მოცულობა V_d პირობითი პარამეტრია. ერთკამერიანი წრფივი მოდელის ფარგლებში განაწილების მოცულობა უდრის სითხის იმ მოცულობას, რომელშიც უნდა გაიხსნას მოხვედრილი პრეპარატის დოზა, (D) რათა მივიღოთ სისხლში პრეპარატის საწყისი კონცენტრაცია C_0 . განაწილების მოცულობა გამოითვლება გამოსახულებით

$$V_d = \frac{D K_{abc}}{B (K_{abc} - K_{el})}$$

ხშირად განაწილების მოცულობას საზღვრავენ მასის ერთეულისთვის

განაწილების ხვედრითი მოცულობა ტოლია:

$$V_d = \frac{V_d}{M}$$

სადაც M ორგანიზმის მასაა.

მიუხედავად პირობითი ხასიათისა, განაწილების მოცულობას საკმაოდ დიდი ფარმაკოკინეტიკური დატვირთვა აქვს. მისი რიცხვითი მნიშვნელობის მიხედვით შეიძლება დადგინდეს ორგანიზმში პრეპარატის განაწილების ხასიათი. მაგ, $\dot{V}_d \approx 0.05 \text{ლ/კგ}$ ნიშნავს, რომ პრეპარატი ძირითადად სისხლშია, $\dot{V}_d \approx 0.5 \text{ლ/კგ}$ მიუთითებს, რომ პრეპარატი განაწილებულია ორგანიზმის ყველა თხევად არეში (სისხლი უჯრედის გარე და შიგა სითხეები), ხოლო $\dot{V}_d > 0.6 \text{ლ/კგ}$ ნიშნავს რომ აღგილი აქვს პრეპარატის დაგროვებას ქსოვილებში.

პრეპარატის კლირენსი Cl განსაზღვრავს სისხლიდან გამოსული ანუ ელიმინირებული პრეპარატის რაოდენობას. ამით ის განსხვავდება ელიმინაციის სიჩქარის მუდმივისაგან, რომელიც ახასიათებს ელიმინაციის სიჩქარეს. საერთო და ხვედრითი კლირენსი გამოისახება:

$$Cl = K_{el} V_d$$

$$\dot{Cl} = K_{el} V_d$$

კლირენსი ახასიათებს განაწილების მოცულობის გარკვეულ ნაწილის გასუფთავებას პრეპარატისაგან დანარჩენ ნაწილში პრეპარატის კონცენტრაციის მუდმივობის პირობებში. ამის გამო კლირენსი ფორმალური სიდიდეა, რომელიც არ აღწერს რეალურ მოვლენებს. მიუხედავად ამისა, კლირენსის რიცხვითი მნიშვნელობა საკმაოდ დიდ ინფორმაციას გვაწვდის ელიმინაციის პროცესების შესახებ. კერძოდ $Cl = 1.3 \div 1.4 \text{ლ/კგ} \cdot \text{სთ}$ მიუთითებს, რომ პრეპარატი ძირითადად

მეტაბოლიზირდება ღვიძლში ე.ი. ორგანიზმის გასუფთავება პრეპარატისგან ხდება არა მისი უცვლელი სახით გამოყოფის გზით, არამედ ღვიძლში მისი სხვა ნივთიერებებად გარდაქმნით. კლირენსის უფრო დაბალი მნიშვნელობა, კერძოდ 0.6 ლ/გკ სთ-მდე მიუთითებს, რომ ორგანიზმის პრეპარატებისგან გასუფთავება ხდება თირკმლების საშუალებით. ამასთან, კლირენსის სვადასხვა მნიშვნელობა გვიჩვენებს, რომელი მექანიზმით (გლომულურალური ფილტრაცია, არხში რეაბსორბცია, არხში რეზორბცია) ხდება გამოყოფა ორგანიზმიდან.

წამლების შეყვანა ორგანიზმში. უკანასკნელი 10-15 წლის მანძილზე ხდება მიკროემულსიების შესწავლა და გამოყენება ორგანიზმში წამლების შეყვანის მიზნით. მიკროემულსიების მრავალი უნიკალური თვისება, გასაკუთრებით ჰიდროფილური და ჰიდროფობური ნივთიერებების სოლუბილიზაციის უნარი, განაპირობებს მათი მრავალი სახის გამოყენებას ბიოლოგიურ და სამედიცინო მეცნიერებებში, კერძოდ, წამლების და გენების ტრანსპორტისთვის უჯრედში. მიკროემულსიების ბიოთავსებადი კომპონენტების საფუძველზე მომზადების შესაძლებლობის გამო, ისინი ფართედ გამოიყენებიან წამლების ტრანსპორტისთვის ორგანიზმში შეყვანის სხვადასხვა გზებით: ორალური, პარენტერალური, ტრანსდერმალური, ცხვირის და თვალის საშუალებით და სხვა.

მიკროემულსიების გამოყენება წამლის ორგანიზმში შეყვანისთვის ხასიათდება რიგი უპირატესობებით: წამლის ხსნადობის მნიშვნელოვანი ზრდით, დისპერსულ ფაზაში წვეთების მცირე (10-100 ნმ) ზომით, მომზადების სიადვილით, ენერჯის მცირე დანახარჯით, შენახვის დიდი ხანგრძლივობით, ენზიმური ჰიდროლიზისა და ჟანგვისგან დაცვით, პრეპარატის სხვადასხვა გზით შეყვანის შესაძლებლობით. აღსანიშნავია, რომ განსხვავებული ჰიდროფილურ-ლიპოფილური ბალანსის მქონე წამლები შეიძლება შეყვანილ იქნეს ერთი და იმავე კომპონენტებისგან შედგენილ მიკროემულსიაში, რადგან მიკროემულსიაში იხსნება როგორც ზეთში, ასევე წყალსა და ზედაპირულ ფენაში ხსნადი

ნივთიერებები. მიკროემულსიებით წამლის შეყვანის უარყოფითი მხარეა მათში ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების მაღალი შემცველობა და შესაძლო ტოქსიკურობა. ძირითადად, ზეთი-წყალში მიკროემულსიები გამოიყენება წამლების ტრანსპორტისთვის. მხოლოდ რამოდენიმე შრომაშია გამოკვლეული წყალი-ზეთში მიკროემულსიების გამოყენების შესაძლებლობები წამლების ორგანიზმში გადატანის მიზნით.