

Российская академия медицинских наук

Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б.

**ПРИКЛАДНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА:
ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ
применение**

*Издание одобрено и рекомендовано к печати
редакционно-издательским советом Президиума
Российской академии медицинских наук*

**Москва
Издательство РАМН
2003**

Рецензенты:

Середенин С.Б. — директор ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН, профессор, академик РАМН

Хантов Р.М. — директор Государственного научного центра РФ — Института иммунологии Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при МЗ России, профессор, академик РАМН

С 32

Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Издательство РАМН, 2003.

В книге подробно рассматриваются основные положения фармакокинетики и фармакодинамики, причины межиндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров, возможности ее описания в рамках популяционного моделирования. Дана оценка имеющимся подходам оптимизации процедуры терапевтического лекарственного мониторинга, приведены примеры стратегий индивидуализации фармакотерапии. Теоретические положения иллюстрируются клиническими примерами. Книга может быть полезна как специалистам, занимающимся ФК/ФД-исследованиями и процедурой терапевтического лекарственного мониторинга, так и врачам, постоянно сталкивающимся с проблемой индивидуализации дозирования препаратов в клинической практике.

ISBN 5-7901-0031-7

© Издательство РАМН, 2003

АВТОРЫ ВЫРАЖАЮТ БЛАГОДАРНОСТЬ

— Известным специалистам в области математического моделирования в медицине: профессору Ричарду Беллману (Dr. Richard Bellman), Джун Бюэлл (Ms. June Buell) и профессору Роберту Калаба (Dr. Robert Kalaba) за помощь в разработке методов и поддержку работы по созданию математического обеспечения для ФК/ФД-моделирования на самых ранних ее этапах;

— профессорам математики: Алану Шумитскому (Dr. Alan Schumitzky), Марку Милману (Dr. Mark Milman) и Давиду Байарду (Dr. David Bayard) за создание большинства алгоритмов популяционного моделирования, лежащих в основе пакета программ USC*PACK;

— профессору математики Михаэлю Ван Гуилдеру (Dr. Michael Van Gulder) за огромный вклад в разработку программного обеспечения пакета USC*PACK;

— Андреасу Ботнену (Mr. Andreas Botnen), Каролине Карлстен (Mrs. Caroline Carlsten), Ашутосу Ганди (Mr. Ashutosh Gandhi) и Фенгу Джангу (Mr. Feng Jiang) за разработку новой версии программы MM-USC*PACK;

— Роберту Лири (Dr. Robert Leary), сотруднику Суперкомпьютерного центра в Сан-Диего за вклад в развитие непараметрического подхода популяционного моделирования, а также техническую поддержку расчетов разрабатываемых сложных и нелинейных популяционных моделей на суперкомпьютерах;

— профессору Шин Вангу (Dr. Xin Wang), сотруднику кафедры информационных технологий университета Южной Калифорнии за плодотворное участие в разработке и модернизации программного обеспечения;

— Аиде Бюстад (Mrs. Aida Bustad) за огромную помощь по организации работы лаборатории прикладной фармакокинетики и значительный вклад в ФК/ФД-анализ;

— Джойс Джеллифф (Mrs. Joyce Jelliffe) за многолетнюю неоценимую помощь в работе;

— директору НИИ ФХМ, председателю Комитета по биомедицинской этике РАМН, академику РАМН профессору Лопухину Ю.М. за всестороннюю поддержку обсуждаемого подхода;

— зав. кафедрой клинической фармакологии РГМУ чл.-кор. РАМН проф. Ю.Б.Белоусову за научную и организационную поддержку и помощь во внедрении представленных методов;

— сотрудникам кафедры клинической фармакологии РГМУ докт. биол. наук А.В.Соколову и канд. хим. наук И.Ф.Тищенконой за организацию и многолетнее проведение процедуры ТЛМ противосудорожных препаратов;

— сотрудникам кафедр неврологии и нейрохирургии РГМУ и МГМСУ, и особенно заслуженному деятелю науки РФ, чл.-кор. РАМН проф. В.А.Карлову и проф. А.Б.Гехт за активное участие во внедрении процедуры ТЛМ противосудорожных препаратов и методов индивидуализации противосудорожной фармакотерапии в клиническую практику, а также за помощь в клинической интерпретации полученных результатов моделирования;

— сотрудникам лаборатории фармакокинетики НИИ фармакологии РАМН, и особенно зав. лабораторией докт. мед. наук В.П.Жердеву за постоянное заинтересованное участие в обсуждении полученных результатов и полезные замечания.

А также всем математикам, программистам, клиническим фармакологам, врачам, многие годы принимавшим участие на разных этапах разработки, совершенствования и использования в клинической практике программного обеспечения USC*PACK. Без их знаний, опыта и энтузиазма этот подход не был бы разработан.

Оглавление

Предисловие	7
1. Введение в фармакокинетику	12
1.1. Основные фармакокинетические показатели	
1.2. Различные способы введения препарата	
1.3. Биодоступность	
1.4. Абсорбция препарата из ЖКТ	
1.5. Распределение препарата в организме. Доставка препарата к месту действия	
1.6. Роль процесса связывания препарата белками плазмы в распределении препарата и достижении терапевтического эффекта	
1.7. Влияние патофизиологических факторов на процесс связывания препарата белками плазмы	
1.8. Кинетика метаболитов	
2. Фармакокинетика. Основные понятия. Методы оценки основных ФК-показателей	32
2.1. Модельный подход	
2.1.1. Однокамерная модель фармакокинетики	
2.1.2. Двухкамерная и многокамерные модели	
2.1.3. Нелинейные фармакокинетические модели	
2.1.4. Моделирование процесса связывания препарата белками плазмы	
2.1.5. Перфузионные модели	
2.1.6. Основные математические задачи ФК-моделирования и методы их решения	
2.1.7. Основные модельные методы оценки ФК-параметров	
2.2. Некомпаратментный подход к анализу фармакокинетических данных	
3. Основные принципы фармакодинамики	52
3.1. Анализ зависимостей «концентрация—эффект» и «доза—эффект». ФК/ФД-модели	
3.1.1. Зависимость «доза—эффект» в случае переменных дихотомического типа	
3.1.2. Зависимость «концентрация—эффект» для переменных непрерывного типа	
3.2. Задачи, решаемые на основе ФД-моделирования	
3.3. Особенности ФД-моделирования эффекта антибактериальной, противоопухолевой и противосудорожной терапии	
4. Межиндивидуальная фармакокинетическая вариабельность. Влияние массы тела, возраста, пола, состояния организма, генетических и других факторов	67
4.1. Масса тела	
4.2. Возраст	
4.2.1. Новорожденные и дети	

4.2.2. Пожилые пациенты	
4.3. Пол	
4.4. Период беременности	
4.5. Генетические факторы	
4.6. Патологические состояния	
4.6.1. Заболевания почек	
4.6.2. Заболевания печени	
4.6.3. Сердечно-сосудистые заболевания	
4.6.4. Дисфункция щитовидной железы	
4.6.5. Ожоговая травма	
4.7. Взаимовлияния лекарственных препаратов	
4.7.1. Взаимодействие препаратов на этапе всасывания в ЖКТ	
4.7.2. Взаимодействие препаратов на этапе распределения	
4.7.3. Взаимодействие препаратов на этапе элиминации	
4.8. Алкоголь, курение и различные диеты	
Популяционное моделирование	80
5.1. Различные типы ФК/ФД-исследований	
5.2. Популяционная модель как способ хранения информации о поведении препарата у определенной группы пациентов и описания межиндивидуальной ФК-вариабельности	
5.3. Основные методы популяционного моделирования	
5.4. Сравнение возможностей параметрического и непараметрического подходов выявлять неоднородные популяции. Результаты реального исследования и вычислительного эксперимента	
5.5. Роль популяционного моделирования в решении задачи оптимизации дозирования	
Терапевтический лекарственный мониторинг и индивидуализация фармакотерапии	95
6.1. Оптимизация процедуры ТЛМ. Различные стратегии ТЛМ	
6.2. Некоторые общие вопросы фармакоэкономического обоснования применения процедуры ТЛМ и индивидуализации фармакотерапии в клинической практике	
6.3. Оптимальное дозирование лекарственных препаратов	
6.3.1. Постановка задачи	
6.3.2. Практические подходы к решению задачи оптимизации фармакотерапии	
Применение прикладной фармакокинетики и результатов ФК/ФД-моделирования в клинической практике	114
7.1. Индивидуализация терапии дигоксином и дигитоксином	
7.1.1. Дигоксин и дигитоксин (фармакокинетика)	
7.1.2. Концепция терапевтических диапазонов концентрации	
7.1.3. Индивидуализация терапии дигоксином	
7.2. Индивидуализация дозирования противосудорожных препаратов на основе популяционного моделирования	
7.2.1. Общие положения	
7.2.2. Популяционное моделирование фармакокинетики карбамазепинов	
7.2.3. Популяционное моделирование фармакокинетики фенитоина	
7.2.4. Популяционное моделирование фармакокинетики вальпроатов	
7.2.5. Популяционное моделирование фармакокинетики фенобарбитала	
7.3. Оптимизация антибактериальной терапии	
7.3.1. Фармакокинетика	

7.3.2. Индивидуализация режимов дозирования антибиотиков
с низкими значениями терапевтических индексов

Приложения	175
Приложение 1. Некоторые модели печеночного клиренса	
Приложение 2. Процедура оценки клиренса эндогенного креатинина	
Приложение 3. Некоторые математические формы описания ФД-зависимостей	
Приложение 4. Статистический анализ данных исследований биоэквивалентности	
Приложение 5. Планирование исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов	
Список сокращений	194
Литература	195

Предисловие

Открытия фундаментальных наук последних десятилетий коренным образом меняют представления о патогенезе заболеваний и подходы к их лечению. Практическая медицина становится менее эмпирической, основанной на статистических данных хорошо организованных клинических исследований. Появляется даже специальный термин «доказательная медицина». К сожалению, этот подход по-прежнему игнорируется при выборе индивидуальной фармакотерапии, назначении оптимальных доз лекарств, что особенно важно при использовании препаратов с низкими значениями терапевтического индекса. За редким исключением догмой остается так называемое правило «одна средняя доза для всех». Однако эта средняя доза «не годится» при лечении особых групп пациентов: новорожденных, детей, пожилых пациентов, беременных женщин, пациентов в состоянии крайней тяжести, пациентов, проходящих процедуру диализа, пациентов, получающих комбинированную терапию. Становится очевидным, что далеко не все пациенты могут считаться «средними» и могут получать «средние» дозы лекарственных препаратов без ущерба для эффективности и безопасности проводимой терапии.

При назначении многих препаратов врачу приходится принимать во внимание вариацию реакций пациентов на терапию. Раньше считалось, что различия объясняются в основном индивидуальной чувствительностью или резистентностью. Исследования последних десятилетий в области фармакокинетики и фармакодинамики показали, что во многом эти различия обусловлены межиндивидуальной вариабельностью показателей процессов всасывания, распределения и элиминации лекарственных препаратов. Возраст, пол, генетические особенности пациента, его физическое состояние, наличие сопутствующих заболеваний, получаемая пациентом комплексная терапия могут оказывать влияние на протекание этих фармакокинетических процессов.

Развитие клинической фармакокинетики является кульминацией и логическим результатом достижений фармакокинетики, клинической фармакологии, токсикологии, аналитической химии и других дисциплин, связанных с разработкой новых лекарственных препаратов. Можно сказать, что клиническая фармакокинетика стала самостоятельной дисциплиной, занимающейся использованием принципов фармакокинетики и фармакодинамики для выбора эффективных и безопасных режимов дозирования препаратов.

Очевидно, что применение достаточно дорогих и особенно потенциально токсичных препаратов требует грамотной оптимизации их дозирования. В настоящее

время все большее число исследований демонстрирует преимущества индивидуализации фармакотерапии на основе терапевтического лекарственного мониторинга: снижение частоты появления и тяжести побочных эффектов, повышение эффективности и снижение стоимости терапии.

Для решения задач клинической фармакокинетики целесообразно и необходимо использовать математическое моделирование. Часто именно выбор адекватной модели, подходящего алгоритма идентификации ее параметров по имеющимся измерениям концентрации препарата, моментов времени взятия проб крови в ходе процедуры мониторинга определяют точность прогноза эффективности и безопасности терапии, а иногда и саму возможность такого прогноза. Особенности популяционного моделирования диктуют необходимость использования специальных вычислительных процедур, в частности, байесовских методов. Поэтому важной задачей является правильный выбор программного обеспечения, позволяющего на современном уровне проводить вычисления пользователям, не имеющим математической подготовки. Одной из таких программ является представленный в этой книге пакет USC*PACK для проведения фармакокинетического/фармакодинамического моделирования и индивидуализации режимов дозирования, который широко используется для решения практических и научных задач прикладной фармакокинетики во многих клиниках и университетах мира. Он применяется и в нашей стране, например, для индивидуализации дозирования по данным ТЛМ широко применяемых противосудорожных препаратов.

Авторы имеют многолетний опыт работы в области фармакокинетических/фармакодинамических исследований и математического моделирования, что нашло отражение в работе постоянно действующего семинара «Принципы фармакокинетики и популяционное ФК/ФД-моделирование. Оптимизация ТЛМ и индивидуализация фармакотерапии». Основные положения лекций, клинические примеры вошли в эту книгу наряду с общими вопросами фармакокинетики и фармакодинамики, популяционного моделирования, оптимизации дозирования. Надо сказать, что рассмотренные здесь принципы моделирования справедливы для широкого круга фармакокинетических/фармакодинамических исследований. Так, например, специальный раздел книги посвящен подробному анализу статистических процедур, применяемых в исследованиях биоэквивалентности. Таким образом, эта книга может оказаться полезной врачам, клиническим фармакологам, специалистам в области фармакокинетических/фармакодинамических исследований, а также студентам высших медицинских учебных заведений.

Чл.-кор. РАМН

главный клинический фармаколог МЗ РФ
зав. кафедрой клинической фармакологии РГМУ
профессор Белоусов Ю.Б.

В последние два десятилетия фармакокинетика (ФК) и фармакодинамика (ФД) становятся все в большей степени прикладными науками. Появился даже новый термин «прикладная фармакокинетика». Дальнейшее научное развитие ФК и ФД продолжается с точки зрения совершенствования применяемого математического аппарата, аналитических методов, методики измерений, углубленного изучения и обоснования физиологических основ. Но уже сейчас становится традиционной клинической практикой применение ФК-принципов для оптимизации фармакотерапии. Известно много примеров, когда на основе ФК/ФД-моделирования удавалось разработать практические подходы индивидуализации терапии лекарственными препаратами и их сочетаниями. Некоторые из них мы приведем и обсудим в этой книге. Несмотря на кажущуюся привлекательность такого подхода, важно понимать его ограничения на данном этапе и условия, создающие такие ограничения. Об этом мы также расскажем.

Предметом прикладной ФК можно считать использование информации о концентрации препарата, основных принципов фармакокинетики и ФД-критериев для оптимизации фармакотерапии конкретного пациента. Другие термины, применяемые иногда для определения этого процесса, например, «терапевтический лекарственный мониторинг» или «клиническая фармакокинетика», кажутся нам недостаточно точными. Различные типы исследований могут проводиться с целью изучения фармакокинетики и определения ФК-параметров лекарственного препарата, но результаты этих исследований могут и не иметь прямого отношения к индивидуализации лекарственной терапии пациентам. Под терапевтическим лекарственным мониторингом (ТЛМ) мы понимаем саму процедуру взятия проб и измерения концентрации препарата в тест-ткани. Чаще всего (вследствие доступности для таких измерений) в качестве тест-ткани используется плазма и сыворотка крови или цельная кровь. В дальнейшем, говоря с позиции фармакокинетического моделирования о концентрации препарата в крови или о сывороточной концентрации, мы не будем подчеркивать различия в методике самих измерений. Тем не менее надо иметь в виду, что с учетом некоторых особенностей ТЛМ и изучение фармакокинетики могут осуществляться и по данным об экскреции препарата с мочой, желчью, слюной, фекалиями и т.д. Конкретные способы измерений концентрации препарата (метод жидкостной или газовой хроматографии, радиоиммунный, спектрофотометрический или другой) и применяемые для этого методики также остаются за рамками изложения.

Независимо от используемой терминологии, ясно, что для грамотного практического применения возможностей прикладной ФК необходимо знать основы ФК и ФД, ТЛМ, разбираться в различных методах анализа ФК/ФД-данных и интерпретации получаемых результатов. Все эти темы достаточно подробно обсуждаются в соответствующих главах книги. Практически

все рассматриваемые нами общие вопросы моделирования остаются справедливыми и могут применяться в ФК/ФД-исследованиях любого типа.

О необходимости индивидуального подбора лекарственной терапии напоминают читателям авторы учебников по фармакологии и клинической фармакологии [4,22,24,34]. Главная цель нашей книги — представить основные стратегии такой оптимизации и продемонстрировать преимущества, которые дает знание и принятие во внимание принципов ФК и ФД для индивидуализации лекарственной терапии.

Для некоторых лекарственных препаратов оптимизация терапии в основном означает минимизацию риска возникновения побочных и токсических эффектов, в то время как для других препаратов — максимизацию вероятности желаемого терапевтического действия. Если объединить две задачи (снижение токсичности без потери в эффективности и увеличение эффективности без неприемлемого роста риска токсичности) — получится формулировка основной цели прикладной ФК. Ясно, что если препарат не создает значительного риска побочного действия в терапевтических дозах, или в соответствующем терапевтическом диапазоне концентраций, его дозирование обычно не требует контроля ТЛМ. Для таких препаратов дозирование на основе средних режимов, определенных в ходе клинических исследований, позволяет достичь положительного эффекта у большинства пациентов без особого риска токсических осложнений. При дозировании препаратов с высокими значениями терапевтических индексов лекарственный мониторинг не является рутинной процедурой. Исключения при этом составляют отдельные клинические случаи малабсорбции, сомнения в соблюдении режима приема препарата или чрезмерно высокая стоимость самого препарата, диктующая необходимость подбора его индивидуальной минимальной эффективной дозы.

Напротив, препараты с низкими значениями терапевтических индексов, диапазон терапевтических концентраций которых лежит в непосредственной близости от зоны побочного действия, препараты, характеризующиеся значительной межиндивидуальной вариабельностью ФК-параметров, требуют тщательного подбора оптимальных режимов дозирования на основе индивидуальной ФК и ФД. При подборе режима дозирования препарата с узким терапевтическим диапазоном врачу приходится, образно говоря, «баланси́ровать» между назначением слишком низкой дозы, а значит, неэффективной, но, вероятнее всего, безопасной терапии, и назначением слишком высокой дозы с высоким риском побочного действия.

Терапевтический диапазон, или коридор, концентраций может быть схематично представлен в виде графика, похожего на представленный на рис. 1. В общем виде для определения этого диапазона концентраций на график наносятся две основные кривые. Первая из них представляет собой зависимость между концентрацией препарата обычно в крови (или пло-

шадью под ФК-кривой (AUC) — интегральной характеристикой присутствия препарата в крови) и долей случаев достижения терапевтического эффекта от проводимой терапии, а вторая — аналогичная зависимость, но для доли случаев проявления побочного действия. Нижней границей терапевтического диапазона считается концентрация (или AUC), на которой доля проявлений положительных эффектов признается значимой. Такая значимость обычно не определена точно, ее уровень устанавливается в каждом случае. Верхняя граница терапевтического диапазона соответствует концентрации (или AUC), при которой становится значительной в данном случае доля проявлений побочных эффектов. Диапазон концентраций при этом условно делится на субтерапевтический, терапевтический и токсический.

К сожалению, концепции терапевтических диапазонов концентрации лекарственных препаратов часто понимают не совсем правильно, ошибочно полагая, что такие границы были достаточно точно определены для большинства препаратов на основе тщательно проведенных контролируемых клинических исследований. На самом деле для некоторых широко применяемых в течение долгого времени препаратов нижняя и верхняя границы такого диапазона концентрации окончательно не определены. Другая проблема связана с тем, что эти диапазоны оцениваются на основе клинических исследований, включающих взрослых пациентов или добровольцев, хотя дети и пожилые пациенты чаще нуждаются в индивидуальном подборе режимов дозирования. Таким образом, хотелось бы предупредить читателей, что, встречая в медицинской литературе информацию о терапевтических диапазонах того или иного лекарственного препарата, нужно обращать внимание, на основе каких исследований они были установлены, какая именно группа пациентов была включена в исследование, какие показатели были выбраны для оценки фармакологического эффекта и т.п.

Еще одно наиболее часто встречающееся заблуждение представляет собой мнение, что если у пациента концентрация препарата находится в установленном среднем диапазоне, то это автоматически означает достижение желаемого терапевтического эффекта. Однако терапевтический диапазон концентраций, или терапевтический коридор, нельзя рассматривать догматически. Он представляет собой не более чем комбинацию различных значений вероятностей. Другими словами, это диапазон значений концентраций, внутри которого вероятность достижения терапевтического эффекта относительно выше, а вероятность непереносимых проявлений побочного действия относительно ниже.

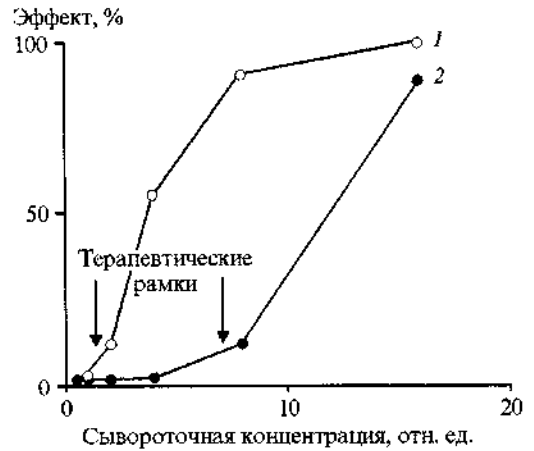


Рис. 1. Схематичное представление концепции терапевтических диапазонов концентраций — зависимость положительного или побочных и токсического эффектов от получаемой суточной дозы препарата.

По оси абсцисс: концентрация гипотетического препарата в крови (в относительных единицах), по оси ординат: процент пациентов, демонстрирующих эффект. Кривая 1 — терапевтический эффект, 2 — побочные и токсические эффекты.

Рассмотрим гипотетический пример на рис. 1. Видно, что, если концентрация препарата растет от нуля до 8 мг/л, вероятность терапевтического эффекта достаточно быстро возрастает соответственно от нуля до 0.9 (90%), после чего практически выходит на плато. В этом же диапазоне концентраций вероятность побочных эффектов растет значительно медленнее и достигает приблизительно 15-20%, после чего начинается ее быстрый рост в диапазоне 8-15 мг/л. Таким образом, росту вероятности положительного эффекта с ростом концентрации соответствует и растущая вероятность дозозависимых побочных эффектов. Это значит, что индивидуализация фармакотерапии начинается с того, что для каждого пациента врач должен принять решение, какая индивидуальная терапевтическая цель должна быть выбрана в этом случае, насколько «агрессивна» должна быть назначаемая терапия и каков в этом случае приемлемый риск появления побочного действия. Тем не менее нельзя забывать, что даже при таком подходе речь идет не об обязательном достижении желаемого результата, а только о некоторой вероятности его получения.

Кроме того, для многих лекарственных препаратов характерна значительная межиндивидуальная вариабельность ФК-параметров, а в некоторых больших популяциях* пациентов выявляются специфические подгруппы с резко отличающимися от средних значениями ФК-параметров, для которых соотношение

*Популяция (population) — это совокупность индивидуумов, из которой отбирается выборка и на которую могут быть распространены результаты, полученные для этой выборки. Популяция может представлять собой все население (обычно таковы популяции в эпидемиологических исследованиях причин заболеваний) или же состоять из пациентов, госпитализированных в определенную клинику, или из пациентов с определенным заболеванием (что чаще имеет место в клинических исследованиях). Можно говорить об общей популяции, госпитальной популяции или популяции пациентов с конкретным заболеванием (Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины / Под ред. С.Е.Башинского. М., 1998. С. 340-341.)

«доза—концентрация» существенно отличается от установленного среднего. При этом средние значения терапевтических диапазонов концентраций могут рассматриваться лишь как ориентиры, поскольку без проведения ТЛМ, зная только назначаемые дозы, невозможно учесть влияние межиндивидуальной вариабельности показателей таких фармакокинетических процессов, как всасывание, распределение и выведение препарата. Данные ТЛМ при их грамотном использовании предоставляют такую возможность. Однако еще одна из часто встречающихся ошибок состоит в том, что врач лишь на основе сравнения значений измерений концентрации препарата у пациента со средними границами терапевтического диапазона принимает решение о корректировке терапии. Таким образом, решение принимается лишь в зависимости от того, насколько высок или низок уровень препарата по сравнению со средним диапазоном, без учета индивидуальных особенностей пациента (чувствительности, переносимости и индивидуальной потребности пациента в назначаемом препарате). Часто, если измеренное значение концентрации попадает в общепринятый средний диапазон, анализ клинической информации о состоянии пациента заканчивается, а получаемый пациентом режим дозирования считается достаточно хорошим. Такая упрощенная интерпретация данных ТЛМ делает эту процедуру малоинформативной и во многих случаях не позволяет оптимально подобрать индивидуальную лекарственную терапию. Оптимизация режима дозирования невозможна без выбора врачом индивидуальной для пациента терапевтической цели, или, другими словами, уровня препарата в камере (центральной или периферической) ФК-модели, который должен достигаться в определенный момент времени (обычно это время достижения пика концентрации или минимума концентрации в конце очередного интервала дозирования), а также без внимательного анализа всей клинической информации о пациенте.

В любом случае выбранная врачом индивидуальная терапевтическая цель, рассчитанный на ее основе режим дозирования и соответствующая степень риска побочного действия должны быть оправданы потребностью пациента в лекарственном препарате. Во многих случаях, если потребность в препарате не слишком значительна, и состояние пациента не требует немедленного создания высоких концентраций препарата в организме, индивидуальная терапевтическая цель может быть выбрана на достаточно низком уровне, в диапазоне относительно невысоких оценок риска. Затем в зависимости от ответа пациента на проводимую терапию и получения новой клинической информации первоначальный режим дозирования может корректироваться. Такая стратегия формулируется так: «начинать с малых доз и повышать их постепенно» (в оригинале это звучит как «start low and go up slow» Cohen J. [130]). Однако такой подход не всегда оправдан с клинической точки зрения. Если потребность пациента в препарате значительна и/или достаточно высокие концентрации препарата в организме пациента должны быть

достигнуты максимально быстро, такая стратегия становится небезопасной. В этом случае выбирается индивидуальная терапевтическая цель на более высоком уровне, скорее всего, в диапазоне высоких оценок риска с тем, чтобы соответствующий режим дозирования оказался, вероятнее всего, эффективным, а значит, в этом смысле, риск оправданным. Допускать определенный риск побочного действия приходится часто, например, при планировании химиотерапии, терапии СПИДа, назначении аминокликозидных антибиотиков, ванкомицина, сердечных гликозидов, циклоспоринов.

Любой, даже самый простой расчет суточной дозы назначаемого препарата по известным формулам или номограммам, даже простое сравнение данных ТЛМ со средними значениями границ терапевтического диапазона, неявно предполагает использование ФК/ФД-модели при разработке методики таких расчетов. Непосредственное же применение ФК/ФД-моделирования для индивидуализации режимов дозирования имеет, безусловно, ряд важных преимуществ, о которых мы будем говорить подробно. В общем виде можно сказать, что моделирование позволяет восстановить и визуализировать полный ФК-профиль изменения концентрации препарата в организме в периоды времени между ее измерениями в ходе ТЛМ. А это, в свою очередь, дает возможность сопоставить во времени данные о ФД пациента, или о клиническом ответе на проводимую терапию. При этом в некоторых случаях удается выявить, например, уровни препарата в крови пациента, приводящие к появлению дозозависимых побочных эффектов или наоборот, относящиеся к периоду успешной терапии, т.е. оценить индивидуальную чувствительность пациента к проводимой терапии. Моделирование позволяет предсказать концентрацию препарата в камерах модели, недоступных для непосредственных измерений, что важно, если показатели эффекта в большей степени коррелируют с концентрациями в этих камерах. Определенные методы моделирования позволяют начинать измерения концентрации в ходе ТЛМ и на их основе оптимизировать дозирование, не дожидаясь установления равновесного распределения препарата в организме и, тем более, стационарного состояния, а значит, пациенту не придется достаточно долго получать средний и часто неэффективный режим дозирования. Моделирование позволяет оценить реальные колебания концентрации препарата при дозировании его неравными дозами через неравные промежутки времени, что важно, например, для предотвращения дозозависимых побочных эффектов. Приведем простейший пример. Допустим, так называемому «среднему» пациенту назначается противосудорожная терапия карбамазепином. Пациент получает препарат дважды в сутки: утром и вечером с интервалом дозирования 12 ч, суточная доза 600 мг. Теперь допустим, что в одном случае реальный режим дозирования предполагал прием 200 мг карбамазепина утром и 400 мг на ночь, а в другом случае — наоборот, 400 мг утром и 200 мг на ночь, т.е. суточная доза и интервалы дозирования были одними и теми же для обоих режимов

дозирования. Сравним теперь с помощью вычислительного эксперимента, основанного на использовании традиционной однокамерной линейной ФК-модели и средних популяционных ФК-параметров, поведение карбамазепина в организме после окончания периода аутоиндукции, различия в концентрациях препарата в крови этого пациента, которые могли бы наблюдаться в ходе ТЛМ. Оказалось, что в случае взятия проб крови у пациента утром значения концентрации карбамазепина в крови перед утренним приемом и через 2.5 ч после него (рутинный протокол ТЛМ карбамазепина) были бы 3.4 и 4.7 мг/л или 2.6 и 6 мг/л соответственно для первого и второго режима дозирования. На основе этих измерений с помощью ФК/ФД-моделирования мы могли бы реконструировать полный ФК-профиль и визуализировать реальные колебания концентраций в интервалах дозирования. Однако, если бы мы основывались только на измерениях концентрации без проведения моделирования, из-за дозирования неравными дозами невозможно было бы для первого режима (по измерениям 3.4 и 4.7 мг/л) оценить размах колебаний концентрации в течение суток, который был от 2.6 до 6 мг/л при каждом из двух сравниваемых режимов дозирования. Для препаратов с низкими значениями терапевтических индексов такие различия в оценках колебаний концентрации могут оказаться существенными с клинической точки зрения.

Кроме того, моделирование позволяет рассчитать режим дозирования с учетом пола, возраста, массы тела пациента, показателей его почечной и печеночной функции и т.п., необходимый для достижения выбранной терапевтической цели с максимальной точностью, что важно при использовании препаратов с низкими значениями терапевтических индексов. ФК/ФД-модели позволяют прогнозировать доставку препарата к месту действия, например, антибиотика в глубь очага воспаления, и прогнозировать возможный эффект от проводимой терапии. Даже отсутствие точных данных о возбудителе заболевания и его чувствительности к назначаемым антибактериальным препаратам, даже в отсутствие данных ТЛМ пациента можно моделировать граничные кривые эффекта для так называемого худшего и лучшего случаев, а затем сравнивать возможные схемы дозирования назначаемых антибиотиков. Примеры таких расчетов мы приведем в главе, посвященной клиническим приложениям. Такой прогноз помогает предвидеть возможные результаты планируемой терапии, сравнивать различные схемы дозирования с точки зрения их эффективности и безопасности.

Все эти возможности появляются в результате разработки подходящей ФК/ФД-модели, структура ко-

торой позволяет максимально упрощенно, но с приемлемой точностью, описывать поведение препарата в организме. Проводя образные сравнения, ФК/ФД-модели в медицине можно сопоставить со сказками в литературе. Сказки тоже можно считать в некоторой степени моделями реальной жизни, они также аккумулируют огромный жизненный опыт в упрощенной и доступной для понимания форме. Точно так же, как и сказки, ФК/ФД-модели не соответствуют реальности в полной мере, но являются, бесспорно, полезными. Не была еще создана ФК/ФД-модель, полностью учитывающая все сложные детали моделируемого процесса, реальность значительно более многогранна. Тем не менее популяционные ФК/ФД-модели с допустимой степенью подробности количественно описывают поведение лекарственных препаратов в организме, тем самым в удобной форме позволяют хранить наш предыдущий клинический опыт и использовать его затем для подбора индивидуальной терапии новому пациенту.

В области популяционного ФК/ФД-моделирования известны различные подходы, многие из которых реализованы в виде компьютерных программ. Мы приведем обзор основных методов популяционного моделирования, проанализируем их достоинства, недостатки и текущие ограничения. Большинство приведенных примеров и иллюстраций были рассчитаны с помощью пакета прикладных программ USC*PACK, разработанного под руководством проф. Роджера Джеллиффа в Лаборатории прикладной фармакокинетики Университета Южной Калифорнии для проведения популяционного ФК/ФД-моделирования и оптимизации фармакотерапии по данным ТЛМ. В основе включенных в состав пакета программ популяционных моделей для различных лекарственных препаратов лежит богатый статистический материал и огромный клинический опыт. Оригинальные алгоритмы и программы разработаны и продолжают совершенствоваться коллективом врачей, клинических фармакологов, математиков, программистов.

В настоящее время не создан единый, однако-во хороший для всех лекарственных препаратов, подход к использованию данных ТЛМ для оптимизации лекарственной терапии. Тем не менее определены общие принципы, и их игнорирование может привести к тому, что измеренные в ходе достаточно трудоемкой и дорогостоящей процедуры ТЛМ значения концентрации препарата у пациента могут быть неправильно интерпретированы и оказаться бесполезными. А значит, важным является изучение и понимание ключевых элементов прикладной ФК, а также разработка и оптимизация стратегий ее наиболее эффективного использования в клинической практике.

1. ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОКИНЕТИКУ

Предметом изучения фармакокинетики являются процессы абсорбции, распределения, метаболизма и выведения препарата. Но из фармакологии уже известно, что лекарственные препараты всасываются, распределяются, метаболизируются и выводятся из организма и что скорости этих процессов во многом определяют эффект от применения этих препаратов. Таким образом, фармакокинетику можно рассматривать как новую дисциплину только с точки зрения привлечения специальных методов для изучения кинетических свойств лекарственных препаратов. Эти методы включают, с одной стороны, аналитическую и физическую химию, которые делают возможными измерения концентрации препарата в биологическом материале, а с другой стороны, — прикладную математику, статистику и физику, которые делают возможным систематический анализ полученных данных [424,425].

1.1. Основные фармакокинетические показатели

Фармакокинетика — наука, изучающая динамику процессов абсорбции, распределения и элиминации препаратов в организме. Совокупность этих процессов можно представить с помощью рис. 1.1.

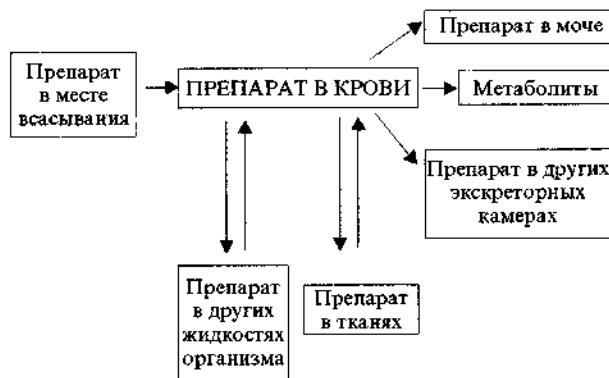


Рис. 1.1. Схематическое представление процессов всасывания, распределения и элиминации препарата.

Распространение препаратов в организме обеспечивается системой кровообращения. В крови лекарственный препарат быстро распределяется между плазмой и эритроцитами, между белками плазмы (обычно альбуминами, но также α_2 -кислым гликопротеином, липопротеидами, глобулинами и др.) и жидкой частью плазмы. Поскольку большинство лекарственных препаратов состоит из молекул относительно маленького размера, достаточно легко проходящих стенку капилляров, они проникают во внеклеточную жидкость практически всех органов. Большинство препаратов является также в достаточной степени липофильными, что позволяет им проходить сквозь клеточные мембраны и распределяться во внутриклеточной жидкости различных тканей. Таким образом, во всем организме происходит распределение введенного лекарственного препарата между жидкостями орга-

низма, а также белками и другими макромолекулами, находящимися в жидких средах или являющимися компонентами клеток. Такое упрощенное описание процесса распределения препарата позволяет условно представить организм как систему отдельных камер, или компарментов, содержащих фракции, или части, введенной дозы препарата. Переход части препарата из одной камеры в другую ассоциируется с константой скорости (K), величина которой определяет, насколько быстро протекает этот процесс.

Переход препарата из крови во внесосудистое пространство (внеклеточную и внутриклеточную жидкости, ткани) называется его **распределением**. Распределение препарата — это обычно быстрый и обратимый процесс. Так, вскоре после внутривенного введения препарат достигает равновесного распределения между плазмой, эритроцитами, другими жидкими средами и тканями организма. В результате достижения этого динамического равновесия изменение концентрации препарата в плазме отражает изменения концентрации препарата в других тканях, включая место действия.

Выведение препарата, или **элиминация**, обеспечивается экскрецией (из крови в мочу или другие экскреторные камеры, такие, как желчь, слюна, грудное молоко), а также биотрансформацией препарата в тканях или плазме. Процессы элиминации, обычно необратимые, включающие все способы экскреции и метаболической инактивации: выведение почками или легкими, с желчью, с экскрементами, через кожу, биотрансформацию и т.п., — ответственны за выведение препарата из организма. Динамика процессов абсорбции, распределения и элиминации препарата представлена на рис. 1.2.

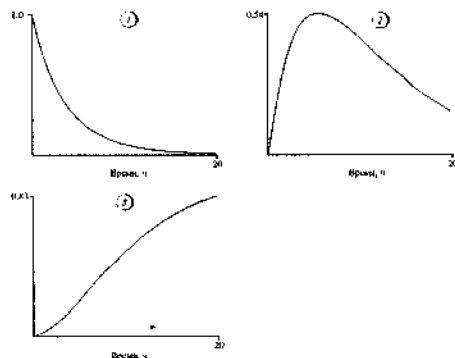


Рис. 1.2. Кривые изменения количества препарата. 1 — в месте всасывания, 2 — в центральной камере, 3 — в камере накопления выводимого из крови препарата. Кривые нормированы на значение перорально введенной дозы препарата.

После достижения сосудистого русла препарат одновременно является объектом распределения и элиминации. Однако обычно процессы распределения протекают быстрее и завершаются до того, как основная часть препарата будет выведена из организма. В рамках предположения о практически мгновен-

ном достижении равновесного распределения препарата весь организм может рассматриваться как один компартмент. Конечно, такое упрощение не может быть справедливо для всех препаратов. Для многих из них концентрация в плазме, измеренная через достаточно короткий промежуток времени после внутривенного введения, явно демонстрирует незавершенную фазу распределения. Это означает, что измеримая часть введенной дозы элиминируется быстрее, чем достигается равновесное распределение. Для моделирования поведения таких препаратов в организме и описания изменения их концентрации в крови во времени обычно бывает достаточно двух камер: центральной, с достаточно быстрым распределением, и периферической, характеризующейся более медленным достижением равновесного распределения.

Количественную оценку элиминируемого препарата дает **клиренс препарата** (Cl) — объем крови (в общем виде тест-ткани), очищаемый от препарата за единицу времени (мл/мин, мл/(мин·кг), мл/(мин·1.73 м²) и т.п.). Последние единицы измерения часто записывают как мл/мин/кг, мл/мин/1.73 м².

Концентрации препарата в крови, измеренные через короткий временной интервал после внутривенного введения одинаковых доз двух препаратов, могут существенно различаться по величине. Это происходит из-за различий в физических и химических свойствах препаратов, приводящих к различиям в распределении и степени связывания.

После достижения равновесного распределения концентрация препарата в различных частях организма редко бывает одинаковой. Часто препарат плохо проникает в различные системы или ткани организма, например, центральную нервную систему (ЦНС) или жировую ткань. И возможно наоборот, препарат достаточно хорошо проникает в какие-то ткани, связывается там и накапливается. Вещества могут накапливаться в соединительной и костной ткани. Некоторые препараты в большом количестве обнаруживаются в клеточных депо. Жировые депо могут задерживать липофильные соединения [34]. Таким образом, концентрация препарата в различных органах и тканях может быть как намного больше, так и намного меньше, чем в плазме. Однако, несмотря на это, после достижения равновесного распределения концентрация препарата в плазме отражает факторы, влияющие на распределение, и простое линейное соотношение связывает количество препарата в организме (A) с его концентрацией в плазме (C).

$$A = V \cdot C \quad (1.1)$$

Коэффициент пропорциональности между количеством введенного препарата и его концентрацией называется **кажущимся объемом распределения** (V). Обычно объем распределения измеряется в литрах или нормируется на массу тела (л/кг) или площадь поверхности тела (л/1.73 м²). Вообще нормирование ФК-параметров в основном проводится для усреднения и сравнения индивидуальных значений в случае существенно различающихся масс или размеров. Для большинства препаратов кажущийся объем распре-

деления не зависит от концентрации. Тогда увеличенная вдвое внутривенно введенная доза препарата приводит к увеличению вдвое концентрации препарата в плазме. Такая пропорциональная зависимость является индикатором линейной фармакокинетики.

Кажущийся объем распределения обычно характеризует препарат в большей степени, чем биологическую систему, хотя некоторые патофизиологические и другие факторы могут приводить к изменениям этого объема. Величина V редко соответствует объему плазмы, внеклеточному объему или объему общей жидкости организма. Значения V могут быть от нескольких литров до нескольких сотен литров у "среднего" пациента массой 70 кг. Так, например, средний кажущийся объем распределения карбамазепина равен 0.8-2 л/кг, а вальпроата 0.12-0.23 л/кг [329].

Между кажущимся и реальными объемами распределения препарата обычно существует принципиальное различие. По определению, кажущийся объем распределения представляет собой константу пропорциональности между концентрацией препарата в плазме и общим количеством препарата в организме. Значения действительного объема распределения связаны с объемами жидких сред организма. Величина действительного объема распределения препарата никогда не превышает общего количества воды в организме, которое составляет примерно 60% массы тела человека, или 42 л у человека массой 70 кг. Жидкости организма можно условно поделить на три компартмента: васкулярный, или сосудистый, внеклеточный и внутриклеточный. Внеклеточная жидкость, составляющая примерно третью часть общей жидкости организма (примерно 15 л у человека массой 70 кг), включает в себя плазму крови (приблизительно 4% массы тела, или 3 л при массе 70 кг и при общем объеме крови 5-6 л), спинномозговую жидкость, интерстициальную жидкость, внутриглазную жидкость и жидкое содержимое ЖКТ. У человека массой 70 кг приблизительно 25 л приходится на внутриклеточную жидкость [257]. Васкулярный объем, включая внутриклеточную жидкость эритроцитов, обычно в два раза превышает объем плазмы и составляет порядка 6 л. Однако в рамках ФК/ФД-моделирования принято условно выделять компартменты в соответствии со степенью доступности для проникновения препарата. При этом центральной камерой обычно считается кровь и сильно васкуляризованные ткани, а периферической — ткани, менее доступные для кровоснабжения.

Кажущийся объем распределения обычно не эквивалентен анатомическому объему, а отражает распределение препарата и степень его связывания в организме. Так, если препарат связывается преимущественно белками крови, кажущийся объем распределения будет меньше, чем действительный. С другой стороны, преимущественное связывание препарата во внесосудистом пространстве приводит к повышению значения кажущегося объема распределения над реальным. Таким образом, сопоставление значения кажущегося объема распределения конкретного препарата с объемом некоторых физиологичес-

ких жидкостей организма может помочь в понимании процесса распределения этого препарата. Исходя из того, что расчет V предполагает одинаковую концентрацию препарата по всему объему его распределения, надо понимать, что величины V , превышающие общий объем жидкости в организме, могут получаться в результате накопления препарата в каком-либо участке тканей. Так, например, значение $V \approx 0.05$ л/кг предполагает, что препарат распределяется во внутрисосудистом пространстве, значение $V \approx 0.15$ л/кг говорит о том, что препарат распределяется во внеклеточной жидкости, а значения $V \approx 0.5-0.6$ л/кг свидетельствуют о том, что препарат распределяется в жидких средах всего организма. Более высокие значения этого показателя предполагают накопление препарата в тканях [208]. Тем не менее такое деление достаточно условно. Так, например, средние значения кажущегося объема распределения аминокликозидов оцениваются как 0.2-0.3 л/кг. Было замечено, что у "тяжелых" пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, в среднем эти значения возрастают до 0.35-0.50. Поскольку обычно значения V относительно низкие, в течение длительного времени считалось, что распределение препарата в тканях минимально. Авторы [460,462] ясно продемонстрировали значительный захват препарата тканями: почками и другими органами. Скоростные показатели такого распределения достаточно медленные, вероятно, поэтому захват тканями долгое время и не удавалось выявить.

Некоторые красители, способные циркулировать в сосудистом русле, могут применяться для оценки объема плазмы или объема крови при известном гематокрите. Такие вещества, как ионы хлоридов или бромидов, которые распределяются достаточно быстро во внеклеточной жидкости, но не проходят через клеточные мембраны, могут применяться для оценки объема внеклеточной жидкости. Общий объем жидкости организма может быть приблизительно оценен по распределению тяжелой воды (D_2O) или определенных липофильных, но слабо связывающихся веществ, таких, как антипирин [208].

В фармакокинетике принято считать такие параметры, как клиренс и кажущийся объем распределения **независимыми** и имеющими физиологическое обоснование. Так, клиренс напрямую отражает механизмы элиминации препарата, а кажущийся объем распределения — процесс установления равновесного распределения препарата в организме.

1.2. Различные способы введения препарата

Способ введения лекарственного средства в организм во многом определяет степень выраженности, скорость развития и продолжительность фармакологического эффекта. Обычно пути введения подразделяют на энтеральные и парентеральные. Если препарат не вводится непосредственно в сосудистое русло, процесс всасывания его из места введения определяется физико-химическими свойствами самого препарата, его лекарственной формы, различными физио-

логическими и анатомическими факторами. Мы рассмотрим наиболее часто используемые способы введения лекарственных препаратов и приведем их математические описания.

Внутривенное введение. Сразу после быстрого внутривенного (болюсного) введения препарат становится объектом распределения и одного или нескольких способов элиминации. Большинство препаратов распределяются достаточно быстро. Элиминация препарата после достижения равновесного распределения для многих препаратов описывается в рамках **кинетики первого порядка**. Это означает, что скорость протекания такого процесса пропорциональна количеству, или концентрации субстрата (препарата), в системе. Константа пропорциональности называется **константой скорости** процесса. Как мы сказали, кинетика таких лекарственных препаратов достаточно хорошо описывается традиционной однокамерной линейной ФК-моделью.

При этом можно записать следующее уравнение, отражающее динамику процесса:

$$-\frac{dA}{dt} = \frac{dA_E}{dt} = k_{el} \cdot A, \quad (1.2)$$

где A — количество препарата в организме в момент времени t , A_E — количество препарата, элиминированного из организма (количество препарата, выведенного из организма различными путями, а также превращенного в метаболиты) к моменту времени t , k_{el} — константа скорости элиминации в данном случае процесса первого порядка. Константа скорости элиминации представляет собой сумму соответствующих скоростных констант, относящихся к различным путям элиминации. Она измеряется в единицах обратного времени (t^{-1} , день $^{-1}$ и т.п.).

С учетом соотношения между количеством препарата в организме и его концентрацией в плазме можно переписать предыдущее уравнение так:

$$-\frac{d(V \cdot C)}{dt} = -V \cdot \frac{dC}{dt} = k_{el} \cdot (V \cdot C), \quad (1.3)$$

или

$$-\frac{dC}{dt} = k_{el} \cdot C. \quad (1.4)$$

Интегрируя полученное уравнение по времени в пределах от 0 до t , получим соотношение

$$\ln C = \ln C_0 - k_{el} \cdot t, \quad (1.5)$$

которое представляет собой зависимость натуральных логарифмов концентрации от времени. Последнее уравнение демонстрирует, что после установления равновесного распределения препарата такая зависимость является линейной. Таким образом, график зависимости логарифмов концентрации препарата в плазме (после его внутривенного введения) от времени представляет собой прямую, ордината которой при экстраполяции в точку $t=0$ равна значению $\ln C_0$, а тангенс угла наклона с осью абсцисс равен k_{el} (рис. 1.3).

При условии практически мгновенного распределения препарата после его внутривенного введения

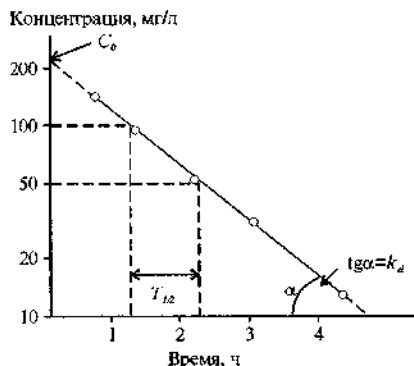


Рис. 1.3. Графический анализ ФК-данных методом линейной регрессии в случае однокамерной модели и болюсного внутривенного введения. Сплошной линией показана ФК-кривая, построенная по измерениям (точки) концентрации в координатах $\ln C-t$. Пунктирная линия — экстраполяция, позволяющая определять ФК-параметры по значениям отрезка, отсекаемого на оси ординат, и тангенсу угла наклона этой прямой к оси абсцисс.

$T_{1/2}$ — период полувыведения препарата; C_0 — концентрация препарата в крови в нулевой момент времени; k_{el} — константа скорости элиминации.

начальная концентрация препарата в плазме C_0 является функцией введенной дозы (D_{iv}) и кажущегося объема распределения (V):

$$V = \frac{D_{iv}}{C_0}, \quad (1.6)$$

Значит, измерив концентрацию препарата в плазме в различные моменты времени после внутривенного введения и построив по имеющимся измерениям график линейной зависимости $\ln C$ от t , можно графическим методом оценить такие значения ФК-параметров, как константа скорости элиминации и кажущийся объем распределения препарата. Этот метод оценки ФК-параметров называется **линейной регрессией**. Он достаточно прост, однако имеет ряд существенных недостатков: требует измерения концентраций после достижения равновесного распределения и в пределах одного и того же интервала дозирования. Метод предполагает практически мгновенное установление равновесного распределения, хотя известно, что для многих препаратов его установление требует некоторого промежутка времени. Кроме того, последнее уравнение обычно дает завышенную оценку кажущегося объема распределения препарата.

Константу скорости элиминации можно вычислить также исходя из соотношения

$$k_{el} = \ln 2 / T_{1/2} = 0,693 / T_{1/2}, \quad (1.7)$$

где $T_{1/2}$ — период полувыведения препарата, или время полувыведения (промежуток времени, который требуется для снижения концентрации препарата на 50%), определяемый непосредственно из построенного графика. В рамках линейной кинетики, или кинетики первого порядка, период полувыведения — величина постоянная, не зависит от дозы или начальной кон-

центрации препарата в плазме. При этом он может быть выражен через независимые ФК-параметры как

$$T_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V}{Cl}. \quad (1.8)$$

Для препаратов, которые достаточно быстро распределяются в организме и элиминируются в соответствии с кинетикой первого порядка, после внутривенного их введения половина дозы выводится в течение интервала времени после введения, равного $T_{1/2}$, три четвертых дозы выводятся в течение интервала, равного двум $T_{1/2}$, а после интервала времени, равного четырем $T_{1/2}$, количество препарата в организме снижается до одной десятой части первоначальной дозы. Понятно, что параметр $T_{1/2}$ является важным с точки зрения продолжительности фармакологического эффекта и длительности выбираемого интервала дозирования.

Внутривенное введение препарата с постоянной скоростью в течение короткого промежутка времени (короткая внутривенная инфузия препарата). Некоторые препараты, требующие внутривенного введения, не вводятся болюсно во избежание возможной токсичности в результате такого мгновенного резкого повышения их концентрации в крови. Например, такие препараты, как теофиллин, прокаинамид, многие антибиотики, вводятся в течение 50–60 мин и более. Изменение количества препарата в крови (A) во время внутривенного введения с постоянной скоростью k_0 (например, мг/мин) и в соответствии с процессом элиминации первого порядка с константой скорости k_{el} задается уравнением:

$$\frac{dA}{dt} = k_0 - k_{el} \cdot A. \quad (1.9)$$

В этом случае также предполагается, что равновесное распределение препарата в организме достигается практически мгновенно (традиционная однокамерная ФК-модель). Интегрирование последнего уравнения по времени от 0 до t и переход от количества препарата к его концентрации в плазме приводит к следующему соотношению:

$$C = \frac{k_0}{k_{el} \cdot V} [1 - \exp \{-k_{el} \cdot t\}]. \quad (1.10)$$

Согласно последнему уравнению, концентрация в плазме растет во время инфузии. В момент окончания внутривенного введения желаемой дозы препарата за время T концентрация препарата в плазме достигает максимального значения

$$C_{\max} = \frac{k_0}{k_{el} \cdot V} [1 - \exp \{-k_{el} \cdot T\}] \quad (1.11)$$

и далее снижается в соответствии с линейной кинетикой

$$C = C_{\max} \exp \{-k_{el} \cdot t'\}$$

или в логарифмической шкале

$$\ln C = \ln C_{\max} - k_{el} \cdot t',$$

где $t' = t - T$.

Последние уравнения справедливы, если предположить достижение равновесного распределения препарата в момент окончания инфузии.

Линейное соотношение зависимости логарифмов концентрации препарата в плазме после окончания инфузии от времени t' позволяет оценить период полувыведения препарата и константу скорости элиминации препарата. Типичный ФК-профиль концентрации препарата в плазме во время и после окончания короткой инфузии представлен на рис. 1.4.

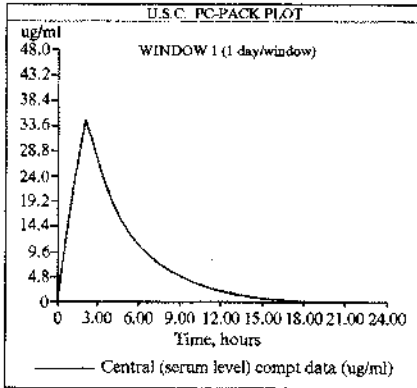


Рис. 1.4. Общий вид ФК-кривой при внутривенном введении препарата с помощью короткой инфузии.*

Оценить кажущийся объем распределения препарата в этом случае можно, рассмотрев уравнение для максимальной концентрации. Такая оценка тоже не является достаточно точной, но она обычно вернее, чем полученная из соответствующего уравнения для болюсного введения препарата.

Максимальная, или пиковая, концентрация после внутривенной инфузии всегда меньше, чем после болюсного введения эквивалентной дозы препарата. Чем меньше скорость внутривенной инфузии определенной дозы препарата, тем ниже будет достигаемая максимальная концентрация препарата в плазме. Кроме того, поскольку C_{max} представляет собой линейную функцию от скорости введения k_0 , увеличение в определенное число раз скорости введения (за счет соответствующего увеличения вводимой дозы при сохранении продолжительности инфузии T) приводит к возрастанию максимальной концентрации препарата в плазме в то же число раз.

*На рисунках данной книги, построенных программой USC*PACK, встречаются обозначения:

Central (serum level, ug/ml) comp data — концентрация препарата в центральной камере (мг/л);

MIC (min inhib concn, ug/ml) — минимальная ингибирующая концентрация (мг/л);

THERAPEUTIC GOAL — терапевтическая цель;

Center — концентрация препарата в центре сферы;

Periph (mg/kg) comp data — концентрация препарата в периферической камере (мг/кг);

organisms as multiple of inoculum — относительное количество микроорганизмов;

■ Serum level (ug/ml) — измеренная концентрация препарата в крови (мг/л).

Непрерывная инфузия препарата с постоянной скоростью. Непрерывное введение лекарственных средств с целью создания их постоянной концентрации в крови может осуществляться с помощью внутривенной или внутриартериальной инфузии. Такой внутрисосудистый способ введения препарата моделируется при условии мгновенного его появления в центральной камере модели.

ФК-профиль концентрации препарата в плазме при таком способе введения представлен на рис. 1.5. Видно, что в течение некоторого времени концентрация препарата растет, но при продолжении инфузии достигает своего предельного уровня — плато, или **стационарного уровня** (C_{SS}). Такая стационарная концентрация устанавливается, когда количество препарата в организме достигает уровня, при котором скорость элиминации препарата (в случае линейной кинетики $k_{el} \cdot A$) становится равной постоянной скорости поступления препарата (k_0). Если скорость поступления препарата становится равной скорости его элиминации, изменение количества препарата в организме

$$\frac{dA}{dt} = 0$$

или изменение концентрации препарата

$$\frac{dC}{dt} = 0$$

равно нулю — это означает, что **стационарное состояние** достигнуто. При таком способе внутривенного введения в рамках линейной кинетики устанавливающаяся со временем **стационарная концентрация** равна:

$$C_{SS} = \frac{k_0}{k_{el} \cdot V} \quad (1.12)$$

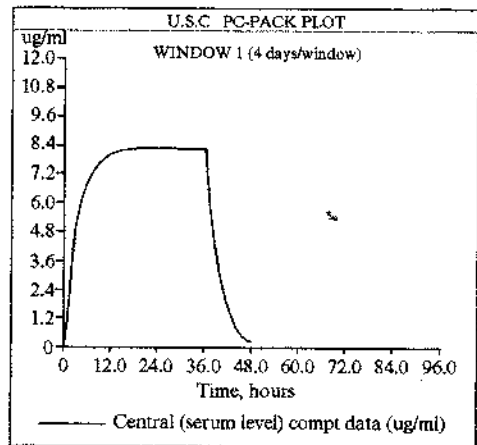


Рис. 1.5. Общий вид ФК-кривой при введении препарата путем продолжительной внутривенной инфузии с постоянной скоростью. После периода времени, равного четырем-пяти периодам полувыведения препарата, устанавливается стационарная концентрация препарата в крови, которая сохраняется до окончания инфузии.

Считается, что при таком режиме дозирования после достижения стационарного состояния концентрация препарата в крови поддерживается на постоян-

ном уровне. Конечно, в реальности колебания концентрации препарата в крови происходят и в этом случае из-за флуктуаций показателей процесса элиминации и скорости инфузии, но они незначительны. Создание постоянного желаемого уровня препарата с помощью непрерывной инфузии с постоянной скоростью (**кинетический процесс нулевого порядка**, скорость протекания которого постоянна) в течение выбранного интервала дозирования является оптимальным способом введения многих лекарственных препаратов.

С клинической точки зрения также интересно, сколько времени занимает процесс установления желаемой стационарной концентрации препарата при таком режиме его введения. Для препаратов, поведение которых в организме может быть описано линейной однокамерной моделью (быстрое распределение), известно достаточно простое соотношение между временем установления такой стационарной концентрации и периодом полувыведения препарата. Половина стационарного уровня концентрации достигается за время, равное периоду полувыведения. За следующий период инфузии, равный четырем периодам полувыведения, уровень концентрации достигает значения в пределах 10% коридора вблизи желаемого стационарного уровня [208]. А время достижения концентрации препарата около 97% от ее стационарного уровня составляет порядка 5 периодов полувыведения. Получается, что скорость приближения к плато концентрации препарата в крови в случае его непрерывного внутрисосудистого введения не зависит от скорости этого введения и определяется только параметрами процесса элиминации самого препарата (k_{el} или $T_{1/2}$).

Если такой период времени до достижения стационарной концентрации оказывается неоправданно долгим, можно ввести нагрузочную, или ударную, болюсную дозу или серию таких доз до начала непрерывной инфузии. Такая нагрузочная доза оценивается отношением скорости непрерывной инфузии (k_0) к константе скорости элиминации (k_{el}).

Если определен терапевтический уровень стационарной концентрации, которого хотелось бы достичь в результате инфузии (C_{ss}), можно оценить требуемую при этом скорость инфузии:

$$k_0 = C_{ss} \cdot k_{el} \cdot V \quad (1.13)$$

и нагрузочную дозу:

$$D^* = C_{ss} \cdot V \quad (1.14)$$

Внесосудистое введение. При пероральном, внутримышечном и других способах внесосудистого введения препарата необходимо учитывать процесс всасывания препарата из места введения. Скорость изменения количества препарата в организме зависит от скорости абсорбции и скорости элиминации:

$$\frac{dA}{dt} = \frac{dA_{abs}}{dt} - \frac{dA_{el}}{dt} \quad (1.15)$$

или, переходя к концентрации препарата в крови,

$$\frac{dC}{dt} = \frac{1}{V} \cdot \left[\frac{dA_{abs}}{dt} - \frac{dA_{el}}{dt} \right]. \quad (1.16)$$

Когда скорость процесса всасывания больше скорости элиминации, т.е.

$$\frac{dA_{abs}}{dt} > \frac{dA_{el}}{dt},$$

то количество препарата в организме или концентрация препарата в крови возрастают с течением времени. Когда же количество препарата в месте всасывания становится малым настолько, что скорость процесса элиминации превосходит скорость абсорбции

$$\frac{dA_{abs}}{dt} < \frac{dA_{el}}{dt},$$

то количество препарата в организме или соответствующая концентрация препарата в крови снижаются с течением времени. При внесосудистом способе введения препарата максимальная концентрация препарата в крови достигается в момент времени, когда

$$\frac{dA_{abs}}{dt} = \frac{dA_{el}}{dt}.$$

Чем быстрее препарат всасывается, тем больше будет значение его пиковой концентрации после получения определенной дозы и тем меньше будет интервал времени до достижения этой максимальной концентрации (T_{max}).

Процесс всасывания многих лекарственных препаратов может быть достаточно хорошо приближен кинетикой первого порядка с константой скорости абсорбции k_{abs} . Тогда при условии линейного процесса элиминации препарата, т.е. кинетики первого порядка с константой скорости элиминации k_{el} , скорость изменения количества препарата в единственной камере такой ФК-модели может быть выражена:

$$\frac{dA}{dt} = k_{abs} \cdot A_{abs} - k_{el} \cdot A, \quad (1.17)$$

где A — количество препарата в организме, A_{abs} — количество препарата в месте всасывания.

Как обычно, интегрируя последнее уравнение и переходя с помощью казущегося объема распределения (V) от количества препарата к его концентрации в крови (C), получаем уравнение изменения концентрации препарата во времени для традиционной линейной однокамерной ФК-модели:

$$C = \frac{k_{abs} \cdot F \cdot D}{V \cdot (k_{abs} - k_{el})} \left[\exp\{-k_{el} \cdot t\} - \exp\{-k_{abs} \cdot t\} \right], \quad (1.18)$$

где F — фракция, или часть, введенной дозы препарата (D), достигшая кровотока.

Константа скорости всасывания обычно больше, чем константа скорости элиминации. В этом случае после окончания процесса всасывания препарата последнее уравнение упрощается и описывает только процесс элиминации. В рамках предположения, что кинетика препарата может быть достаточно хорошо

приближена линейной однокамерной моделью, такой процесс элиминации может быть описан экспоненциальной функцией:

$$C = \frac{k_{abs} \cdot F \cdot D}{V \cdot (k_{abs} - k_{el})} \exp\{-k_{el} \cdot t\}. \quad (1.19)$$

Как и ранее, эта часть ФК-профиля может быть приближена прямой в координатах $\ln C-t$, тангенс угла наклона которой с осью абсцисс дает оценку константы скорости элиминации. Этот метод линейной регрессии применим только в рамках предположения об установлении равновесного распределения препарата в организме к моменту окончания процесса всасывания. Однако в данном случае ошибкой было бы экстраполировать прямую, характеризующую процесс элиминации препарата, и рассматривать точку ее пересечения с осью ординат ($t=0$) как отношение дозы к кажущемуся объему распределения (аналогично болюсному внутривенному введению). Это означало бы практически мгновенное завершение процесса всасывания и распределения, что редко случается на практике.

Кроме того, надо иметь в виду, что мы предполагали более быстрое всасывание препарата по сравнению с элиминацией. Однако встречаются случаи, когда такое предположение нарушается. Препарат может достаточно быстро подвергаться биотрансформации или экскретироваться, а абсорбироваться медленно, например, из-за плохой растворимости или из-за лекарственной формы, препятствующей быстрому всасыванию. В этом случае тангенс угла наклона нисходящей ветви графика зависимости $\ln C-t$ в большей степени зависит от константы скорости всасывания и не может использоваться для оценки периода полувыведения препарата («Pir-flo» проблема) [106].

Скорость процессов всасывания и элиминации оказывает влияние на форму ФК-профиля. Введение эквивалентных доз препарата в различных лекарственных формах приводит к установлению различных значений максимальных концентраций препарата в плазме C_{max} через различные интервалы времени T_{max} . Многие препараты демонстрируют фармакологический эффект только после достижения минимальной эффективной концентрации препарата в месте действия. Поскольку предполагается равновесное распределение

препарата между кровью и тканями организма, минимальной эффективной концентрации в месте действия соответствует минимальная терапевтическая концентрация в плазме. Медленная абсорбция препарата может привести к тому, что минимальная терапевтическая концентрация препарата или не достигается, или время ее превышения недостаточно. Тогда после однократной дозы желаемый фармакологический эффект может остаться не достигнутым. Тем не менее он, возможно, будет получен в результате повторяющегося дозирования.

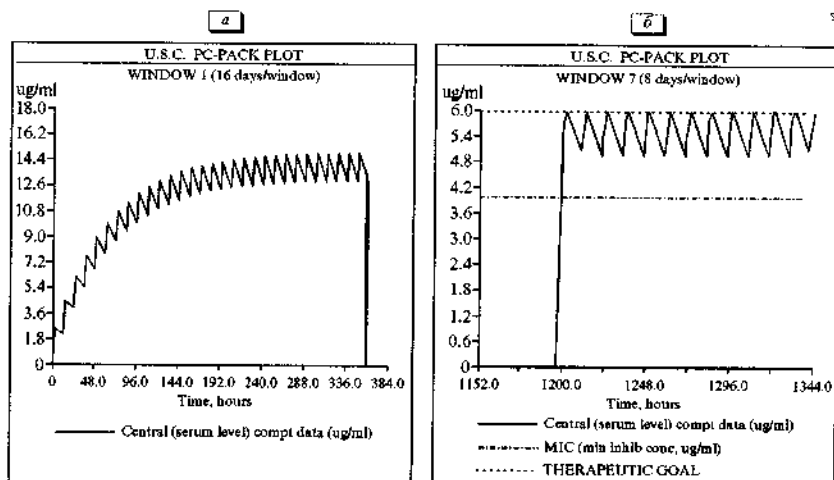
Надо заметить, что до недавнего времени внутрисосудистая непрерывная инфузия препарата с постоянной скоростью была единственным доступным способом создания постоянного уровня концентрации в крови или тканях. В настоящее время разработаны различные лекарственные формы препаратов для перорального, интравагинального, внутримышечного введения, обеспечивающие поступление препарата в кровь с постоянной скоростью в соответствии с кинетикой нулевого порядка [208].

Повторяющееся (интермиттирующее) дозирование. Рассмотрим достаточно часто встречающийся режим лекарственной терапии — введение одинаковых доз препарата через одинаковые промежутки времени (**интервал дозирования**). Если рассматривать динамику концентрации препарата в плазме после его внесосудистого введения в рамках отдельного интервала дозирования, то концентрация сначала растет, затем снижается в соответствии с соотношением скоростей всасывания, распределения и выведения.

Теперь рассмотрим несколько последовательных интервалов дозирования, начиная с первого. Если препарат вводится в постоянной дозе через фиксированные отрезки времени, меньшие, чем время, требующееся для завершения процесса элиминации препарата, то его концентрация в крови возрастает ступенчатым образом, а затем наступает период, когда в каждом интервале между приемом очередных доз количество всасываемого препарата равно количеству элиминируемого. Как и в случае непрерывной внутривенной инфузии, обеспечивающей создание плато концентрации препарата в крови, это состояние называется **стационарным** (рис. 1.6, а), а концен-

Рис. 1.6. Фармакокинетическая кривая в условиях интермиттирующего перорального введения.

а — постепенное установление стационарной концентрации, б — быстрое установление и дальнейшее поддержание желаемой концентрации с помощью комбинации нагрузочной и последовательной поддерживающих доз.



трация, достигнутая при этом, — стационарной. При одной и той же скорости абсорбции чем длиннее период полувыведения препарата по отношению к интервалу дозирования, тем медленнее достигается стационарный уровень. Это значит, что чем больше $T_{1/2}$, тем больше времени потребуется для достижения стационарного уровня концентраций. Для практических расчетов можно принять, что состояние равновесия достигается по прошествии 4-5 периодов полувыведения препарата. Для выбора оптимального интервала дозирования препарата важна информация о ширине терапевтического коридора (другими словами, о допустимой амплитуде колебаний концентрации препарата в крови) и о времени полувыведения. Варьируя значения интервала дозирования, нужно «удерживать» уровень концентрации в крови пациента в пределах желаемого диапазона.

При повторяющемся (интермиттирующем) внесосудистом введении одинаковых доз препарата (D) через одинаковые промежутки времени (τ) зависимость концентрации от времени в стационарном состоянии задается уравнением (для линейной однокамерной модели, предположив линейный процесс абсорбции):

$$C_{SS}(t) = \frac{k_{abs} \cdot F \cdot D}{V \cdot (k_{abs} - k_{el})} \left[\frac{\exp(-k_{el} \cdot t)}{1 - \exp(-k_{el} \cdot \tau)} - \frac{\exp(-k_{abs} \cdot t)}{1 - \exp(-k_{abs} \cdot \tau)} \right], \quad (1.20)$$

где t — момент времени в интервале дозирования. Это уравнение описывает изменение стационарной концентрации от минимального до максимального значения в каждом интервале дозирования.

Полученное уравнение достаточно сложное для проведения рутинных вычислений без использования соответствующего программного обеспечения. Это уравнение удастся несколько упростить, преобразовав его для значения минимальной стационарной концентрации в интервале дозирования при условии, что следующая доза препарата всегда дается после завершения процесса всасывания предыдущей. При таких условиях получим следующее выражение:

$$(C_{min})_{SS} = \frac{k_{abs} \cdot F \cdot D}{V \cdot (k_{abs} - k_{el})} \cdot \frac{\exp\{-k_{el} \cdot \tau\}}{[1 - \exp\{-k_{el} \cdot \tau\}]}. \quad (1.21)$$

Выразив значение минимальной концентрации после получения первой дозы препарата такого режима дозирования как

$$C_{min} = \frac{k_{abs} \cdot F \cdot D}{V \cdot (k_{abs} - k_{el})} \cdot \exp\{-k_{el} \cdot \tau\}, \quad (1.22)$$

можно записать относительно простое выражение для степени кумуляции препарата при его многократном дозировании, сравнив минимальную стационарную концентрацию и минимальную концентрацию после получения первой дозы препарата:

$$\frac{(C_{min})_{SS}}{C_{min}} = \frac{1}{1 - \exp\{-k_{el} \cdot \tau\}}. \quad (1.23)$$

Тогда, зная константу скорости элиминации препарата или время его полувыведения, можно пред-

сказать степень кумуляции при повторяющемся режиме дозирования. В соответствующей главе мы покажем, как этот фактор кумуляции помогает в расчетах режимов дозирования. Так, если препарат вводится с интервалом дозирования, равным времени его полувыведения ($\tau = T_{1/2}$) кумуляция в стационарном состоянии будет приблизительно в два раза больше по сравнению с первой дозой, т.е. минимальная концентрация в стационарном состоянии будет в два раза превышать минимальную концентрацию после получения первой дозы препарата.

Некоторые препараты, например, пенициллины и цефалоспорины, обычно назначаются реже, чем через интервал, равный периоду их полувыведения. Периоды полувыведения этих лекарственных препаратов оцениваются примерно как 1 ч, а назначать эти препараты принято с интервалами дозирования 6-8 ч. Считается, что при такой схеме дозирования кумуляция этих препаратов при многократном введении практически не наблюдается. Другие препараты, например, диазепам, фенобарбитал, дигоксин, наоборот, даются пациентам чаще периода их полувыведения. Средние оценки периодов полувыведения этих препаратов превышают сутки, но дозировать их принято один или даже несколько раз в день. В этом случае кумуляция препарата значительна. Можно сказать, что, когда это возможно с клинической и фармакокинетической точек зрения, обычной практикой является назначение лекарственного препарата с интервалом дозирования, равным его периоду полувыведения. Этот принцип лежит в основе, например, принятых схем дозирования теофиллина, прокаинамида, фенитоина, трициклических антидепрессантов [208].

Если величина колебаний концентрации в интервале дозирования не очень значительна, можно провести некоторое упрощение соотношения (1.20) и ввести понятие так называемой **средней стационарной концентрации**. Ее можно рассматривать как некий аналог стационарной концентрации (плато концентрации), создаваемой в ходе внутривенной капельной инфузии. При повторяющемся введении одинаковых поддерживающих доз препарата D (с учетом фракции F препарата, достигающей кровотока в случае внесосудистого введения) через одинаковые промежутки времени τ в рамках линейной кинетики средняя стационарная концентрация выражается через основные фармакокинетические параметры следующим образом:

$$\bar{C}_{SS} = \frac{F \cdot D}{Cl \cdot \tau}. \quad (1.24)$$

И опять, если требуется создать в крови определенную концентрацию немедленно, а затем поддерживать ее на этом уровне, то сначала дается **нагрузочная доза**, а затем соответствующие **поддерживающие** (рис. 1.6, б).

1.3. Биодоступность

При внесосудистом способе введения может оказаться, что не весь препарат, а лишь какая-то его

часть проникает в кровь. Степень всасывания препарата (F) характеризует ту часть дозы, которая достигает кровотока. Схематично механизм может быть представлен следующим образом. Прежде чем появиться в системе кровообращения, препарат должен пройти три барьера, снижающих степень его всасывания: просвет кишечника, стенку кишечника и печень. В ЖКТ потери препарата связаны с процессами высвобождения действующего вещества из лекарственной формы. Часть дозы, проходящая через мембраны стенки кишечника, может метаболизироваться внутриклеточными ферментами эпителия. Часть дозы, прошедшая неизменной стенку кишечника, печеночным кровотоком доставляется к печени, где также становится объектом метаболизма и билиарной экскреции. Фракция дозы, «потерянная» во время первого прохождения через печень, равна отношению печеночной экстракции, которое будет рассмотрено нами ниже. Так, например, метаболизм во время первого прохождения лидокаина настолько выражен и настолько может снизить его концентрацию, что этот препарат не вводится перорально. Однако не только степень, но и скорость всасывания препарата играют важную роль в создании определенного ФК-профиля [494].

Биодоступность препарата определяется как скорость и степень его всасывания. Эффективность однократной дозы препарата является функцией его биодоступности. Для установления биоэквивалентности (ФК-эквивалентности) препаратов или лекарственных форм важным является не только сравнение количества абсорбированного препарата, скорости всасывания должны быть также сравнимы по значению [36,179, 427,454]. Кроме того, быстрое всасывание может снизить частоту возникновения и степень тяжести побочных эффектов, связанных с пребыванием препарата в ЖКТ.

При расчетах биодоступности препарата для оценки степени всасывания сравнивают площади под кривой «концентрация—время» (AUC) после введения эквивалентных доз:

$$F = \frac{AUC_{\text{test}}}{AUC_{\text{standard}}} \quad (1.25)$$

Биодоступность может оцениваться как **относительная** и **абсолютная**. Если в качестве стандарта используют данные о внутривенном введении препарата, а в качестве тестовых — ФК-данные о внесосудистом введении этого же препарата в той же дозе, речь идет об определении абсолютной биодоступности. Когда в качестве стандарта и теста используются сходные препараты или один и тот же препарат в разных лекарственных формах для внесосудистого введения, тогда речь идет об оценке относительной биодоступности (относительно стандарта) [208].

Обычно площадь под кривой «концентрация—время» рассчитывается численно, например, методом трапеций.

Если D — введенная доза, F — биодоступность, $C(t)$ — концентрация препарата в крови и Cl — клиренс, или объем крови, очищающийся от препарата

за единицу времени, то $Cl \cdot C(t) \cdot dt$ — количество препарата, выведенного за интервал времени от t до $t+dt$. Предположим, что препарат, присутствующий в крови, будет выведен полностью с течением времени, тогда можно записать следующее выражение:

$$F \cdot D = \int_0^{\infty} Cl \cdot C(t) dt \quad (1.26)$$

Последнюю формулу часто называют принципом Стьюарта—Гамильтона [508]. Если клиренс (Cl) — величина постоянная, не зависящая от времени, то приходим к следующему соотношению:

$$\frac{AUC}{D} = \frac{F}{Cl} \quad (1.27)$$

Тогда следующее базовое уравнение фармакокинетики позволяет связать основные ФК-параметры (в случае линейной кинетики и при условии, что выведение препарата происходит только из центральной камеры):

$$AUC = \frac{D \cdot F}{Cl} = \frac{D \cdot F}{k_{el} \cdot V} \quad (1.28)$$

Т.е. площадь под кривой «концентрация—время» (AUC) пропорциональна дозе препарата, попавшей в кровоток ($D \cdot F$), и обратно пропорциональна общему клиренсу препарата (Cl), или произведению кажущегося объема распределения (V) и константы скорости элиминации (k_{el}).

По вопросу выбора адекватного показателя для оценки и сравнения скорости всасывания препарата среди исследователей до сих пор нет единодушия. Скорость всасывания обычно оценивается по значению таких параметров, как C_{max} , T_{max} или C_{max}/AUC . Подробно показатели и статистические процедуры для установления биоэквивалентности рассмотрены в Приложении.

1.4. Абсорбция препарата из ЖКТ

На абсорбцию препаратов после их перорального введения могут влиять многие биологические, физиологические и патофизиологические факторы: желудочно-кишечный кровоток, рН-фактор желудочного сока, моторика ЖКТ, прием и состав пищи, заболевания ЖКТ и т.п.

Несмотря на сложность процесса всасывания препаратов в ЖКТ, его можно условно представить как функционирование системы мембран. Этот желудочно-кишечный барьер, отделяющий просвет желудка и кишечника от системы циркуляции и мест действия препаратов, представляет собой сложную структуру, состоящую из липидов, протеинов, липопротеидов, полисахаридов. Барьер «работает» как мембрана, препятствуя прохождению определенных веществ и в то же время обеспечивая быстрое прохождение других. Так, аминокислоты, жирные кислоты, глюкоза и другие необходимые для жизнедеятельности питательные вещества легко проходят этот барьер у здоровых людей. Поскольку лекарственные препараты при пероральном введении также должны проходить этот барьер

ер для попадания в системный кровоток, характеристики ЖК-барьера должны учитываться при их задании.

Благодаря своей природе биологические мембраны изолируют и защищают клетку от факторов внешней среды, создавая одновременно поверхностный слой, на уровне которого осуществляются многие важные физиологические процессы. Структура и состав мембран различны и зависят от типа ткани и от локализации мембран. Все мембраны имеют общие свойства, например, одно из основных — все они содержат в различных соотношениях белки и липиды. Биологическую мембрану можно условно представить как «решето» — липидный слой, содержащий большое количество пор, или каналов, достаточно маленького размера, а также группы молекул-переносчиков, которые, проходя сквозь мембрану и обратно, обеспечивают транспорт определенных веществ. Прохождение веществ через мембраны — очень важный процесс для живых систем. Мы не будем рассматривать его подробно, скажем лишь об основных механизмах, существенных с точки зрения фармакокинетического моделирования этого процесса. Так, наряду с ограничениями проницаемости, которые создаются липидным слоем, существует целый ряд механизмов, обеспечивающих избирательное прохождение веществ в клетку и конечных продуктов обмена из клетки. Заметим, что приведенные далее механизмы прохождения веществ через биологическую мембрану носят универсальный характер и играют важную роль не только в процессе всасывания из ЖКТ, но также и в процессах распределения и выведения лекарственного препарата из организма.

Непосредственное прохождение мембраны, а также фильтрация через поры, или каналы, осуществляемые по градиенту концентрации, называются пассивной диффузией. Такой транспорт вещества происходит из области с относительно высокой концентрацией в область с относительно низкой, и равновесие достигается, когда концентрация по обе стороны мембраны выравнивается. Пассивный транспорт обычно описывается первым законом Фика, согласно которому скорость такого транспорта пропорциональна градиенту концентрации по обе стороны мембраны:

$$- \frac{dC}{dt} = k \cdot (C_1 - C_2) = k \cdot \Delta C, \quad (1.29)$$

где C_1 и C_2 — концентрации препарата по обе стороны мембраны, k — коэффициент пропорциональности.

Предположим, что $C_1 > C_2$, и транспорт происходит из области 1 в область 2. Коэффициент пропорциональности отражает коэффициент диффузии препарата, толщину и площадь биологической мембраны, проницаемость мембраны для данного препарата.

ЖК-абсорбция препарата из раствора предполагает диффузию в просвет кишечной стенки и прохождение эпителиального барьера для попадания в капилляры системного кровотока. Во время фазы абсорбции концентрация препарата в крови обычно намного меньше, чем в месте всасывания. Поскольку при этом $C_1 \gg C_2$, градиент концентрации ΔC близок

к значению C_1 . Тогда формула закона Фика несколько упрощается:

$$- \frac{dC}{dt} \cong k \cdot C_1. \quad (1.30)$$

Это объясняет, почему процесс всасывания многих лекарственных препаратов из растворов моделируется кинетикой первого порядка, при которой скорость всасывания пропорциональна концентрации препарата. Например, скорость всасывания гидрокортизона у человека пропорциональна концентрации препарата в широком диапазоне концентраций 0.05–100 мг/л, что свидетельствует обычно о преобладании в этом процессе механизма пассивной диффузии.

Радиус пор в мембране невелик, приблизительно 3.5–7.5 Å ($\text{Å} = 0.1 \text{ нм}$), поэтому надо иметь в виду, что размер молекул большинства лекарственных препаратов определяет минимальное участие механизма фильтрации их через поры в процессе всасывания.

Хотя многие лекарственные препараты абсорбируются из ЖКТ с помощью пассивной диффузии, большое количество препаратов и питательных веществ всасывается посредством так называемого активного транспорта. Такой механизм характерен, например, для перемещения вещества против градиента концентрации с участием специфических молекул-переносчиков. Кроме того, с участием молекул-переносчиков происходит и так называемая облегченная диффузия. При этом механизме, как и при пассивной диффузии, перенос вещества происходит по градиенту концентрации, но с намного более высокой скоростью, чем без участия переносчика.

Среди веществ, которые, как считается, всасываются в ЖКТ путем активной диффузии, можно назвать натрий и другие ионы, например, кальций и железо, а также глюкозу, галактозу, аминокислоты и др. Большое количество веществ, включая различные витамины, например, рибофлавин и тиамин, некоторые лекарственные препараты, предположительно всасываются путем облегченной диффузии [208].

Число молекул-переносчиков на мембранах ограничено, поэтому транспортные механизмы с участием таких специфических молекул описываются так называемой кинетикой насыщения:

$$\frac{dC_{abs}}{dt} = \frac{V_{max} \cdot C_{abs}}{K_M + C_{abs}}, \quad (1.31)$$

где C_{abs} — концентрация препарата в месте всасывания, V_{max} и K_M — параметры процесса.

Такой достаточно часто встречающийся тип нелинейной кинетики насыщения носит название кинетики Михаэлиса—Ментен. В 1913 году Михаэлис и Ментен опубликовали свою общую теорию механизма ферментативных реакций. Они ввели понятие максимальной скорости и показали, что кривая насыщения (зависимость скорости реакции от концентрации субстрата) является равнобочной гиперболой. Они доказали, что максимально наблюдаемая скорость (V_{max}) есть одна из асимптот к этой кривой, а константа в уравнении скорости (K_M) равна концентрации

субстрата, необходимой для достижения половины максимальной скорости. Классическое уравнение Михаэлиса—Ментен является фундаментальным принципом кинетических исследований ферментов [18]. Транспортный процесс, зависящий от взаимодействия вещества, проходящего через биомембрану, с молекулой специфического белкового переносчика, во многих отношениях напоминает реакцию субстрата со специфическим ферментом.

Так, при низкой концентрации препарата в месте всасывания, когда

$$C_{abs} \ll K_M,$$

последнее уравнение упрощается и соответствует линейной кинетике первого порядка:

$$\frac{dC_{abs}}{dt} = \frac{V_{max} \cdot C_{abs}}{K_M} = K \cdot C_{abs}. \quad (1.32)$$

В этом случае имеется достаточное число молекул-переносчиков для транспорта в постоянном соотношении молекул препарата с эпителиальной поверхности. Если концентрация препарата в месте всасывания возрастает, число свободных молекул-переносчиков уменьшается, доля молекул препарата, которые могут пройти сквозь мембрану, снижается, стремясь в пределе к максимальному абсолютному числу таких молекул (насыщение). Когда $C_{abs} \gg K_M$

$$\frac{dC_{abs}}{dt} = V_{max}. \quad (1.33)$$

Характеристики кинетики насыщения, описывающей активный транспорт препарата из ЖКТ в систему кровообращения, предполагают, что биодоступность препарата при этом снижается с увеличением дозы. Так, например, относительная биодоступность рибофлавина у человека снижается с ростом введенной дозы витамина [208].

Структурная специфичность носителя позволяет присоединение родственных веществ, в результате чего может возникнуть конкуренция за один транспортный механизм и прохождение через мембрану. Поэтому конкурентное ингибирование достаточно часто возникает в процессе абсорбции.

Липофильные вещества, а также вода, моновалентные ионы, гидрофильные растворы, содержащие молекулы относительно небольшого размера, например, мочевины, обычно преодолевают мембранный барьер с помощью пассивной диффузии. Полярные молекулы большого размера с молекулярным весом до нескольких сотен дальтон, а также ряд неорганических ионов, сахаров, аминокислот могут проходить через биологические мембраны посредством активного транспорта. Некоторые препараты могут транспортироваться с помощью сразу двух механизмов — пассивной диффузии и активного транспорта. При этом действие каждого транспортного механизма в общем процессе абсорбции препарата определяется концентрацией препарата в месте всасывания. Вклад активного транспорта снижается с ростом концентрации и становится ничтожно малым при достаточно высоких концентрациях C_{abs} .

Кроме того, еще одним механизмом всасывания является **пиноцитоз**. При таком механизме происходит «впячивание» (инвагинация) поверхности клеточной мембраны с последующим образованием пузырька, заполненного жидкостью с захваченными крупными молекулами вещества. Пузырек мигрирует в цитоплазму или внеклеточное пространство. Таким образом захватываются макромолекулы: белки, жирные кислоты, жирорастворимые витамины.

Итак, абсорбция зависит от растворимости, размера частиц, составляющих препарат, химической формы и других физико-химических свойств самого препарата. Основными причинами неадекватной биодоступности могут быть: плохая растворимость в воде, низкая липофильность, деградация препарата в просвете кишечника, метаболизм первого прохождения, характеристики лекарственной формы, приводящие к ограничению растворимости или снижению скорости высвобождения. Скорость растворимости может быть важным параметром для препаратов, плохо растворимых в воде, в то время как проницаемость стенки кишечника может быть определяющим параметром для полярных молекул вещества. Раньше исследователи процесса ЖК-всасывания препаратов в основном сосредотачивали внимание на проницаемости ЖК-барьера и показывали, что когда препарат вводится в жидкой форме, его абсорбция является функцией pH содержимого ЖКТ, так же как и рК, и парциального коэффициента самого препарата. Этот принцип остается справедливым в том случае, если препарат вводится в твердой лекарственной форме, но при этом его растворимость играет важную роль в процессе всасывания. В последнее время изучается растворимость препаратов *in vitro* и на основе полученных результатов прогнозируется растворимость препаратов *in vivo* в ЖКТ. Эти исследования позволяют достаточно хорошо прогнозировать скорость всасывания для различных лекарственных форм, но не могут дать прогноз степени их всасывания [208].

Характеристики лекарственной формы могут быть определяющими для препаратов, плохо растворимых в воде, и в случае форм с пролонгированным или контролируемым высвобождением. Основным принципом, отражающим влияние лекарственной формы на биодоступность, можно сформулировать следующим образом: лекарственные формы можно ранжировать в порядке снижения биодоступности препарата, например: жидкая форма > суспензия > капсулы > таблетированная форма > таблетки, покрытые оболочкой [205]. Конечно, это правило не является универсальным, но оно отражает наиболее часто возникающую ситуацию. Это правило необходимо учитывать при переводе пациентов с одной лекарственной формы препарата на другую. Часто такой перевод может потребовать коррекции дозы для поддержания желаемого уровня препарата в плазме.

Многие препараты не полностью и достаточно медленно всасываются даже из жидкой лекарственной формы (например, неомидин и рибофлавин). Так как время пребывания препарата в месте всасывания

в ЖКТ зависит от перистальтики, одной из причин может оказаться недостаток времени для завершения абсорбции. Биодоступность таких препаратов (например, дигоксина) может быть увеличена при приеме их вместе с пищей или другими препаратами, уменьшающими перистальтику. Некоторые препараты настолько плохо растворимы в воде, что их растворение может оказаться неполным за период абсорбции (например, фенитоин). Биодоступность большого числа препаратов может быть неполной из-за химических превращений в желудке (например, пенициллин G), метаболизма ферментативными системами в проксимальном отделе тонкой кишки (аспирин) или бактериями в дистальном отделе тонкой кишки (дигоксин), метаболизма первого прохождения в стенке кишечника или в печени (пропранолол) на стадии всасывания [208].

Известно, что в некоторых случаях прием пищи — ее количество и состав — может существенно влиять на биодоступность лекарственных препаратов [555]. Диапазон такого влияния достаточно широк: оно может быть незначительным, пища может приводить к задержке абсорбции препарата, к снижению или возрастанию скорости и степени всасывания. Прием пищи может снижать двигательную активность желудка и тем самым задерживать всасывание. Кроме того, прием пищи может привести к увеличению желудочного pH, что, в свою очередь, может увеличить или снизить растворимость некоторых препаратов. Пища может прямо влиять на всасывание некоторых препаратов, увеличивая или снижая степень всасывания и/или степень химической деградации препарата. Пища может действовать опосредованно, изменяя печеночный кровоток, который влияет на биодоступность препаратов, подвергающихся метаболизму во время их первого прохождения через печень. Воздействие пищи на процесс ЖК-всасывания препарата наиболее вероятно, если препарат принимается вместе с пищей или менее чем за 30 мин до ее приема, такое влияние ничтожно мало, если препарат принимается более чем через 2 ч после еды [555].

Подробно физико-химические и биологические механизмы, обуславливающие процесс абсорбции лекарственных препаратов, а также влияние на этот процесс различных факторов рассмотрены в [208,555].

1.5. Распределение препарата в организме. Доставка препарата к месту действия

Скорость распределения препарата в тканях различных органов зависит от кровотока, который транспортирует молекулы препарата, и способности этих молекул проникать через стенки капилляров в клетки тканей.

Как мы говорили, свободному распространению препарата в организме препятствует система мембран органов и клеток. Большинство лекарственных препаратов проходят через мембраны посредством пассивной диффузии в направлении градиента концентрации. Другими механизмами трансмембранного про-

хождения являются активный транспорт, направленный против градиента концентрации, активная диффузия в направлении градиента концентрации и пиноцитоз [257]. Сеть капилляров можно представить как пористые мембраны, прохождение через которые осуществляется посредством пассивной диффузии. Большинство лекарственных препаратов довольно легко проходит через стенки капилляров. Исключение составляют белки плазмы и их комплексы с препаратами, т.е. связанная фракция препарата.

Некоторые участки сети капилляров характеризуются пониженной проницаемостью, что обеспечивает защищенность соответствующих органов, и в первую очередь ЦНС, от значительного влияния веществ, циркулирующих в крови. Препарат может проникнуть из сосудистого русла в ткань головного мозга через капилляры или через спинномозговую жидкость. Особая структура капилляров мозга (эндотелий не имеет пор, через которые в обычных капиллярах проходят многие вещества, практически отсутствует пиноцитоз, возможно, глиальные элементы, выстилающие наружную поверхность эндотелия, играют роль дополнительной липидной мембраны) приводит к тому, что они проницаемы только для липофильных молекул. Это создает так называемый гематоэнцефалический барьер. Скорость прохождения препарата через него зависит от степени ионизации препарата в плазме и степени липофильности. Препараты, в большей степени липофильные, такие, например, как тиопентал, достигают мозга практически немедленно после введения. Более полярные соединения, такие, как барбитал, проникают в ЦНС достаточно медленно. Успех антибактериальной терапии менингита во многом определяется физико-химическими свойствами препарата и его способностью проходить через гематоэнцефалический барьер. При этом надо иметь в виду, что при некоторых патологических состояниях (например, при воспалении мозговых оболочек) проницаемость гематоэнцефалического барьера повышается. Значительные уровни ампициллина, линкомицина и пенициллина были обнаружены в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с воспалением мозговых оболочек. В то время как у пациентов с нормальным состоянием мозговых оболочек, получавших эти антибактериальные препараты, их концентрация в ЦСЖ была низкой на минимально детектируемом уровне [208].

Достаточно быстрое проникновение липофильных молекул в ЦНС имеет большое значение для противосудорожных и психотропных препаратов. Концентрация липофильных препаратов в ЦСЖ обычно отражает свободную фракцию препарата в плазме. Отношение концентраций «ЦСЖ—плазма» у больных эпилепсией, подвергшихся височной лобэктомии, было оценено как 0.12 для фенитоина и 0.46 для фенобарбитала. Свободная фракция препарата в плазме была оценена как 0.15 для фенитоина и 0.5 для фенобарбитала [525]. Уровень препарата обычно выше в тканях головного мозга, чем в ЦСЖ. Так, концентрация фенитоина в мозге у больных эпилепсией в 6 раз выше в височной доле, чем в ЦСЖ [525]. Это про-

исходит в результате связывания препарата липидами тканей мозга [215].

Адекватное распределение препарата в ЦНС является также важным для противоопухолевой терапии. Первичный рак обычно поддается лечению при системной химиотерапии, в то время как на возникающие в ЦНС метастазы химиотерапия часто не оказывает влияния. В качестве одной из возможных причин называют недостаточную способность препаратов проходить через гематоэнцефалический барьер.

Препараты, плохо проникающие через гематоэнцефалический барьер, могут быть введены непосредственно под оболочки мозга. Такой способ введения антибиотиков применяется, например, при инфекционном поражении тканей и оболочек мозга. Однако в настоящее время разрабатываются специальные системы доставки лекарственных препаратов из крови в ЦНС через гематоэнцефалический барьер.

Распределение препарата в жидких средах организма во многом определяется степенью его связывания. Концентрация препарата в ЦСЖ и слюне, которые обычно не содержат белков, как правило, равна свободной фракции препарата в плазме. Концентрация препарата во внеклеточной жидкости часто ниже, чем в плазме, поскольку концентрация альбумина во внеклеточной жидкости ниже, чем в плазме. Концентрация препарата в синовиальной жидкости варьируется в зависимости от степени воспаления, поскольку концентрация альбумина также зависит от степени тяжести воспалительного процесса. Кроме ЦСЖ, относительно малодоступными для проникновения препарата являются такие жидкие среды организма, как бронхиальные секреты, перикардиальная жидкость и жидкость среднего уха. Поэтому возможность проникновения антибиотика в эти жидкие среды организма во многом определяет успех лекарственной терапии. Степень проникновения лекарственного препарата в организм плода (прохождение плацентарного барьера) и в грудное молоко является важным фактором при решении вопроса о безопасности приема препарата в период беременности и лактации [199].

Концентрация препарата в слюне определяет возможность ее использования в качестве тест-ткани при проведении терапевтического лекарственного мониторинга, интерес к которому объясняется двумя причинами. Во-первых, это неинвазивный метод получения проб, что важно, например, в педиатрии и при необходимости частого проведения процедуры, а во-вторых, этот способ позволяет оценить концентрацию скорее свободной фракции, чем общую концентрацию препарата [143,304]. Одним из положительных примеров ТЛМ по слюне служит определение в ней карбамазепина [374].

Интересен также процесс диффузии препарата в бессосудистые участки, например, очаг воспаления (при эндокардите или абсцессе) [59,60]. Обычно этот процесс диффузии описывается вторым законом Фика в сферических координатах. Очаг воспаления при этом моделируется в виде шара определенного радиуса R или системы вложенных сферических поверхностей с единым центром (рис. 1.7).

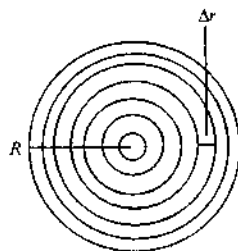


Рис. 1.7. Схематичное представление очага воспаления для моделирования проникновения в него лекарственного препарата и расчета его концентрации, создаваемой в центре и на разной глубине этого очага.

Сфера при этом предполагается однородной, процесс диффузии происходит равномерно по всем направлениям с одинаковым по значению коэффициентом диффузии. Например, в случае эндокардита диаметр очага воспаления может быть оценен методом эхокардиографии. Предполагая постоянство коэффициента диффузии D , можно записать следующее уравнение для модели диффузии:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \cdot \left[\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \cdot \frac{\partial C}{\partial r} \right], \quad (1.34)$$

где C — концентрация препарата в сферическом очаге воспаления на расстоянии r от центра сферы в момент времени t . Так, значение коэффициента диффузии аминокликозидов на экспериментальной модели эндокардита было получено авторами [59,60].

С клинической точки зрения важно учитывать время установления определенной концентрации препарата внутри шара или на определенной глубине такого воспаления (T) (рис. 1.8). Время T прямо пропорционально квадрату глубины, или длины пути препарата в глубь шара, и обратно пропорционально коэффициенту диффузии. С ростом размеров очага, или радиуса шара, время достижения желаемой концентрации растет достаточно быстро, поскольку в уравнении для вычисления T радиус шара входит во второй степени (рис. 1.8).

Связь ФК-модели, описывающей изменение концентрации препарата в крови, с моделью диффузии препарата позволяет оценить продолжительность постантибиотического эффекта или позволяет выбрать параметры гипотетического очага воспаления таким образом, чтобы моделировать постантибиотический эффект известной продолжительности. В последнем случае рассчитанный профиль концентрации препарата в центре такого гипотетического очага воспаления связывают с ФД-моделью, например, моделью роста и гибели микроорганизмов, для оценки эффекта от проводимой антибактериальной терапии. Надо заметить, что, несмотря на наличие различных мнений по поводу механизма постантибиотического эффекта, предложенная в программе USC*PACK модель диффузии позволяет достаточно хорошо моделировать этот эффект сам по себе. Так, на рис. 1.9 прерывистая линия демонстрирует рассчитанный на основе диффузионной модели профиль концентрации амикцина в центре гипотетического сферического очага

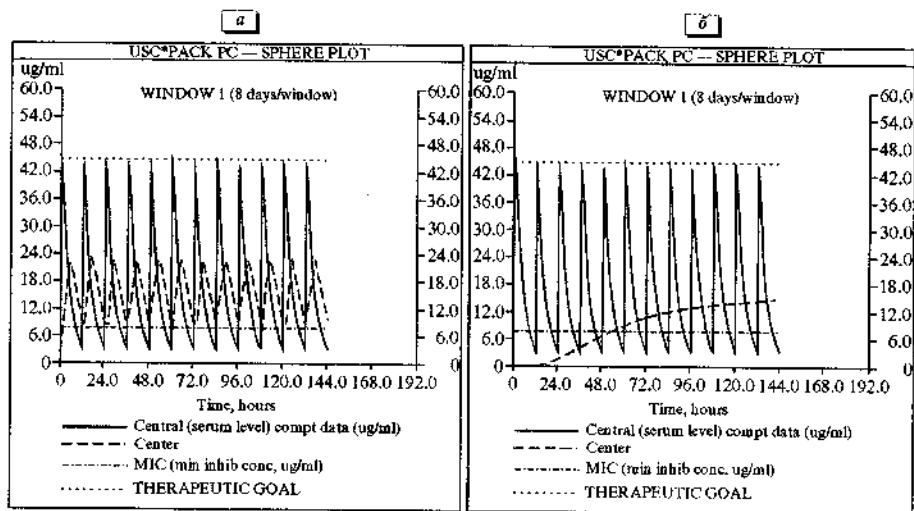


Рис. 1.8. Непрерывная линия моделирует ФК-профиль при повторяющемся дозировании амикацина (6 сут режима, выбранная терапевтическая цель — максимальная концентрация в центральной камере 45 мг/л), прерывистая линия — изменения концентрации препарата в центре очага воспаления. Минимальная ингибирующая концентрация (MIC, МИК) была оценена как 8 мг/л (горизонтальная линия).

a — очаг воспаления радиусом 0.5 см, *б* — очаг радиусом 2 см. С ростом размера воспаления концентрация в очаге растет достаточно медленно, не совершая характерных колебаний в интервале дозирования (отличия случаев *a* и *б*). Два дня режима дозирования потребовалось в случае *б* (и только 2 ч в случае *a*) для достижения MIC в очаге воспаления, после чего уровень концентрации препарата достигает плато еще за 4 дня.

га воспаления, а непрерывная линия — рассчитанный на основе ФК-модели профиль концентрации препарата в крови пациента. Выбор достаточно маленького размера сферы, моделирующей микроорганизм (диаметр равен 0.1 мкм, и коэффициент диффузии — $1.5 \cdot 10^{-14}$) приводит к тому, что кривая концентрации в очаге воспаления следует за кривой концентрации препарата в крови с приблизительно 6-часовым ла-

гом между временем достижения максимальной концентрации в крови и центре очага воспаления. Такой же временной промежуток разделяет моменты времени снижения концентрации в крови ниже уровня минимальной подавляющей, или минимальной ингибирующей концентрации (MIC, МИК) (пунктирная горизонтальная линия на графике), и прохождения этого же уровня кривой изменения концентрации препарата в очаге. Моделирование 6-часового постантибиотического эффекта означает, что микроорганизмы не будут расти еще около 6 ч после того, как концентрация препарата в крови опустится ниже значений MIC. Подробнее эти вопросы будут рассматриваться в главах, посвященных фармакодинамике и клиническим приложениям.

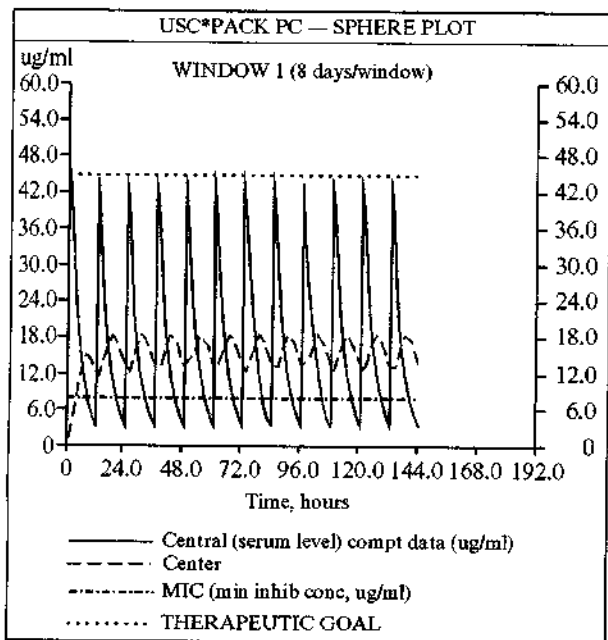


Рис. 1.9. ФК-профиль концентрации амикацина в центре гипотетического очага воспаления моделирует 6-часовой постантибиотический эффект.

1.6. Роль процесса связывания препарата белками плазмы в распределении препарата и достижении терапевтического эффекта

Связывание белками плазмы влияет на процессы распределения и элиминации препарата. Кроме того, показатели связывания во многом определяют фармакологический эффект от проводимой терапии. Высокая молекулярная масса белков плазмы ограничивает их прохождение через стенку капилляров, а низкая липофильность препятствует прохождению клеточных мембран. Все это справедливо и для фракций препарата, связанной белками плазмы. Таким образом, только несвязанная в плазме или внеклеточной жидкости фракция препарата может проходить клеточные мембраны и выводиться путем клубочковой фильтрации. Печеночный метаболизм большинст-

ва препаратов также ограничивается свободной фракцией препарата в плазме. А значит, общее распределение препарата в организме во многом определяется связыванием белками. Так как концентрация белков во внесосудистом пространстве ниже, чем в плазме, то общая концентрация препарата в плазме обычно выше, чем в лимфе, ЦСЖ и других жидкостях внесосудистого пространства.

Быстрообратимый процесс связывания препарата в плазме можно описать математически в рамках закона баланса масс. При этом отношение скоростных констант процесса ассоциации и диссоциации определяет так называемую константу равновесной ассоциации. Степень связывания препарата в плазме в основном зависит от значения константы равновесной ассоциации, общей концентрации препарата в плазме и концентрации белков плазмы. Константа равновесной ассоциации принимает значения в широком диапазоне: от значений, близких к нулю (связывание пренебрежительно мало), до значений порядка 10^6 (практически весь препарат связывается белками) [208]. Альбумин играет главную роль в связывании большого числа препаратов, особенно в связывании слабых кислот и нейтральных препаратов. У здоровых людей средняя концентрация альбумина в плазме оценивается как $4 \text{ г}/100 \text{ мл}$ [257]. Более низкие значения характерны для некоторых заболеваний и периода беременности. Другой белок, α_2 -кислый гликопротеин, принимает участие в связывании, например, имипрамина, лидокаина, пропранолола и хинидина. Его средняя концентрация в плазме оценивается в пределах $40\text{--}100 \text{ мг}/100 \text{ мл}$ или в среднем $80 \text{ мг}/100 \text{ мл}$ [257]. Остальные белки плазмы играют менее значимую роль в изучаемом процессе. Детали процесса связывания препарата в плазме рассмотрены в [189,446,591].

Степень связывания может зависеть и от числа центров связывания белковых молекул. При возрастании концентрации препарата в плазме число свободных мест связывания снижается, что может приводить к росту свободной фракции препарата в плазме. Однако степень связывания остается практически постоянной при введении препарата в терапевтических дозах, т.е. в терапевтическом диапазоне концентраций процесс связывания не зависит от дозы. Зависимость этого процесса от концентрации характерна для препаратов, имеющих большие значения константы ассоциации (близкие к $10^5\text{--}10^6$) и при введении больших доз препарата [208]. Например, зависимость степени связывания от концентрации препарата характерна для цефтриаксона. Процент свободного препарата в плазме растет от 4 до 17% при повышении концентрации этого цефалоспорины в плазме от 0.5 до 300 мг/л [380]. Зависимость связывания от концентрации препарата наблюдалась и при получении пациентами терапевтических доз вальпроата [487]. Процент несвязанного препарата увеличивался от 10 до 30% в терапевтическом диапазоне концентраций (50-150 мг/л), что, по мнению авторов, приводило к насыщению роста концентрации вальпроата в плазме.

Для большинства препаратов характерен существенный межиндивидуальный разброс значений показателя связывания белками плазмы. Так, в исследовании [413] у 26 пациентов, получавших терапию фенитоином более 2 нед, свободная фракция фенитоина в плазме варьировалась от 5.8 до 12.6% от общей концентрации препарата. Процент связывания у пациентов, получавших терапию вальпроатом, также характеризовался значительной межиндивидуальной вариабельностью [487].

Известна общая теория, частично подтвержденная экспериментально, что именно свободная концентрация препарата в плазме определяет фармакологический эффект. Однако для препаратов, процесс связывания которых влияет на фармакокинетику, в каждом конкретном случае необходимо проверить, существует ли корреляция между свободным и общим уровнем препарата в плазме или существует выраженная связь именно между свободной фракцией препарата с показателями эффективности и безопасности проводимой терапии. От решения этих вопросов зависит, какие измерения (общей концентрации или концентрации свободной фракции) будут проводиться в ходе процедуры ТЛМ и интерпретироваться при индивидуализации дозирования этого лекарственного препарата.

Так, влияние связывания фенитоина белками плазмы на получаемый противосудорожный эффект имеет важное клиническое значение [84]. Исследователи по-разному оценивали степень связывания фенитоина у человека. Например, значения для несвязанной фракции фенитоина оценивались в пределах 12-18% [438], а авторами [407] в более широком диапазоне 9-29%. Также не было единодушия исследователей и в отношении того, можно ли по измеренной общей концентрации фенитоина судить об уровне его свободной фракции. Некоторые авторы считали, что большая вариабельность степени связывания и несоответствие значений общего уровня фенитоина клиническим проявлениям эффекта свидетельствуют о том, что скорее свободный фенитоин в крови, а не общий, является более информативным показателем для мониторинга [407]. Авторы же [516], напротив, считали, что между общим и свободным уровнями существует выраженная корреляция. Однако в основном исследователи сходятся во мнении, что в обычных рутинных случаях достаточен мониторинг общего уровня препарата в плазме, а измерение свободной фракции фенитоина необходимо только в случаях, когда у данного пациента предполагаются существенные изменения степени связывания [438,516,591].

Аналогичный вывод относится и к другим, так называемым «старым» противосудорожным препаратам (ПП), в основном выводимым с помощью печеночного метаболизма, с низкими значениями индексов печеночной экстракции. Для таких препаратов характерно влияние изменения связывания белками плазмы на время полувыведения препарата. Так, $T_{1/2}$ для фенитоина у пациентов с нарушениями функции почек существенно укорачивается по срав-

нению с $T_{1/2}$ у пациентов с нормальной почечной функцией [84]. Это необходимо учитывать при проведении мониторинга и подборе индивидуальных режимов дозирования.

Можно схематично описать влияние связывания препарата в плазме на процесс его элиминации следующим образом. Почки получают около 25% сердечного выброса, или от 1.2 до 1.5 л крови в мин. Около 10% этого объема подвергается клубочковой фильтрации [257]. Мембраны клубочковых капилляров почек содержат поры, которые обеспечивают прохождение многих препаратов и ограничивают прохождение других. Хотя эти поры имеют относительно большой размер, они эффективно ограничивают прохождение клеток крови и белков плазмы и позволяют проникать через них молекулам, размер которых меньше молекул альбумина. Через клубочки в почках человека фильтруется за сутки около 185 л жидкости, отличающейся от крови отсутствием белка и корпускулярных веществ. Жирорастворимые вещества проходят через эпителии канальцев в обе стороны в зависимости от градиента концентраций в жидкости канальцев и плазме крови. У здоровых людей путем клубочковой фильтрации выводится только свободная фракция препарата. В отсутствие механизма почечной секреции и реабсорбции концентрация препарата в моче равна концентрации его свободной фракции в плазме. Хотя, несмотря на связывание белком, некоторые лекарственные препараты, такие, например, как пенициллины и цефалоспорины, могут проходить через эпителий канальцев посредством активного транспорта [30].

Если вещество не является объектом почечной секреции и реабсорбции и не связывается белками плазмы, его почечный клиренс измеряется скоростью клубочковой фильтрации (GFR), для оценки которой обычно используются инулин или креатинин. Креатинин мало секретируется и не является объектом реабсорбции, поэтому клиренс креатинина является хорошим показателем скорости клубочковой фильтрации. В то же время он является достаточно точным показателем общей функции почек [257]. Если препарат связывается в плазме, почечный клиренс препарата (относительно общей концентрации препарата в плазме) становится меньше GFR , в то время как клиренс свободной фракции препарата равен GFR .

Скорость канальцевой секреции в большей степени определяется общей, а не свободной концентрацией препарата в крови или плазме, и не зависит от связывания белками. Процесс почечной секреции происходит посредством активного транспорта, направленного против градиента концентрации, материальной предпосылкой которого являются функционирование ограниченного числа носителей, поэтому такой процесс может достигать насыщения. Объем плазмы, который может быть очищен за единицу времени с помощью почечной секреции, зависит от концентрации препарата в плазме. Так, при низких концентрациях препарата в крови процесс почечной секреции может происходить с максимальной скоростью очищения крови 650 мл/мин. Тогда, например, при кон-

центрации препарата в плазме артериальной крови 4 нг/мл каждую минуту будет выводиться 2600 нг препарата. Если концентрация того же препарата возрастет до 200 нг/мл, а процесс почечной секреции достигнет насыщения уже на предыдущих значениях концентрации, выводиться будет по-прежнему 2600 нг/мин, что теперь будет соответствовать значению клиренса путем почечной секреции 13 мл/мин [257].

Третьим механизмом почечного выведения является процесс канальцевой реабсорбции, или возвращения части профильтрованного препарата обратно в венозную кровь нефронов, который может происходить как с помощью активных, так и преимущественно пассивных транспортных механизмов. В основном процессу обратного всасывания в почках и возвращению в систему кровообращения подвергаются липофильные препараты.

Большое число препаратов является субъектами биотрансформации в основном в печени с помощью печеночных ферментов, но многие ткани также обладают способностью к метаболизму лекарств. Скорость метаболизма различных лекарственных препаратов также зависит от степени их связывания белками (варфарин, сульфонамиды). Однако известны препараты, клиренс которых практически не зависит от степени связывания. Последнее утверждение справедливо для препаратов, быстро выводящихся путем биотрансформации в печени (лидокаин, верапамил), и экстенсивно выводящихся путем почечной секреции (пенициллины).

Таким образом, связывание препарата белками крови, с одной стороны, приводит к снижению фракции препарата, оказывающей фармакологическое действие, с другой стороны, — способствует депонированию препарата в жидкой части крови. Связывание ограничивает распределение и выведение препарата, поскольку только его свободная фракция может диффундировать через биологические мембраны в организме. Математические модели для описания зависимости почечного и печеночного клиренса, а также кажущегося объема распределения от связывания препарата будут представлены нами в соответствующем разделе. Они также могут быть полезны для понимания ФК-процессов, происходящих из-за изменения степени связывания препарата.

1.7. Влияние патофизиологических факторов на процесс связывания препарата белками плазмы

После установления равновесного распределения препарата в организме только свободная фракция препарата диффундирует в ткани, создавая фармакологический эффект. Многие патофизиологические факторы могут приводить к вариации степени связывания препарата в плазме. Если заболевания влияют на концентрацию одного или нескольких белков плазмы, степень связывания будет меняться. Хроническая почечная и печеночная недостаточность, ожоги, болезнь Крона, нефротический синдром, гипертиреозидизм, трансплантация органов часто приводят к

гипоальбуминемии и, соответственно, к снижению степени связывания. С другой стороны, для ревматоидных артритов, инфарктов миокарда, ожогов, инфекций и онкологических заболеваний часто характерно значимое повышение концентрации α_2 -глобулинов. Рост концентрации липопротеинов наблюдается при первичной и вторичной гиперлипидемии, гипотиреозидизме и иногда при циррозе [591].

Изменение концентрации белков плазмы, связанное с некоторыми заболеваниями, может оказывать не единственной причиной соответствующих изменений степени связывания. Снижение степени связывания у пациентов с уремией и печеночной недостаточностью может также объясняться существованием ряда молекул (например, мочевины крови), которые конкурируют с молекулами препарата за центры связывания белков плазмы, а также изменением самих мест связывания молекул альбумина [421, 492]. Например, связывание фенитоина в плазме снижается у пациентов с уремией. Часто такое изменение степени связывания наблюдалось и у пациентов с нормальным уровнем концентрации альбумина в плазме [422], что подтверждает предыдущие предположения о возможном наличии ингибирующих связывание субстанций и изменении мест связывания. Связывание фенитоина в плазме может быть снижено также у пациентов с печеночной недостаточностью, предполагается, что сокращение мест связывания в этом случае обусловлено конкурированием с билирубином [389].

Однако повышение или снижение степени связывания не предполагает автоматического увеличения или уменьшения концентрации свободной фракции препарата в плазме. Практически для любого препарата изменение степени связывания приводит к более или менее пропорциональному изменению объема его распределения и свободной концентрации. Что касается клиренса, вопрос решается не так однозначно, в зависимости от индекса печеночной экстракции препарата (отношение печеночного клиренса к печеночному кровотоку). Если экстракция, или печеночный клиренс, определяется свободной фракцией препарата в плазме, т.е. практически не зависит от кровотока, изменение степени связывания приводит к изменению общей концентрации препарата, при этом уровень свободной фракции препарата меняется мало, и соответственно, незначительно меняется и создаваемый фармакологический эффект. Если экстракция зависит от печеночного кровотока, вариация степени связывания приводит в основном к изменению уровня свободной концентрации в плазме без значимых изменений ее общего уровня, что, вероятно, приведет к изменениям показателей эффекта.

Эти общие закономерности должны учитываться при проведении процедуры ТЛМ и корректировке фармакотерапии. Так, для препаратов с низкой экстракцией рост свободной фракции приводит к увеличению общего клиренса. Однако сохраняющийся при этом уровень свободной концентрации препарата в крови поддерживает уровень значений показателей эффекта, т.е. нет необходимости корректиро-

вать режим дозирования этого препарата. И наоборот, изменение степени связывания в плазме препаратов с высокой экстракцией (клиренс определяется в основном кровотоком) не влияет на значение общего клиренса, а значит, уровень свободной концентрации препарата может меняться и влиять на эффективность и безопасность проводимой терапии. В такой ситуации, скорее всего, потребуются соответствующая корректировка режима дозирования. Кроме того, при проведении процедуры ТЛМ и индивидуализации дозирования необходимо помнить, что средние терапевтические диапазоны концентраций основывались на обычных для этого препарата показателях процесса связывания белками. Изменение степени связывания у пациента предполагает выбор индивидуального уровня концентрации препарата в крови.

К сожалению, мало экспериментальных работ посвящено изучению влияния изменений степени связывания на фармакокинетику и фармакологический эффект в случае препаратов с высокой экстракцией. Но многие авторы изучают такое влияние для препаратов с низкими значениями печеночной и/или почечной экстракции. Обзор этих исследований дан в работе [591].

Недостаточно хорошо изучено также влияние степени связывания на значения объема распределения препарата и необходимые при этом изменения в дозировании препарата. Теоретически для препаратов с высокой степенью связывания, низкими значениями терапевтических индексов, имеющих объем распределения меньше 30 л, нагрузочная доза должна быть снижена при возрастании фракции свободного препарата для предотвращения значений концентрации свободного препарата в плазме, характерных для зоны побочного действия [591]. Однако это положение достаточно сложно проверить на практике.

Терапевтические диапазоны концентраций обычно оцениваются при условии нормальных значений степени связывания препарата в плазме у субъектов, включенных в такие исследования. У пациентов с гипоальбуминемией свободная фракция препарата возрастает, поэтому для таких пациентов терапевтические диапазоны концентраций должны быть скорректированы (например, при терапии фенитоином [520]). Фенитоин преимущественно связывается альбумином, и для обычного уровня альбумина в плазме (4.4 г/дл) среднее значение несвязанной фракции фенитоина оценивается как 0.1. Для терапевтических концентраций фенитоина менее 20 мг/л соотношение между свободной фракцией препарата (f_p) и концентрацией сывороточного альбумина у пациента (C_{alb} , г/дл) может быть записано как [519]:

$$f_p = \frac{1}{1 + 2.1 \cdot C_{alb}} \quad (1.35)$$

Тогда соотносить концентрацию фенитоина, измеренную у пациентов с гипоальбуминемией ($C_{observed}$), с соответствующей концентрацией препарата у пациентов с нормальными значениями степени связывания (C_{normal}) можно по формуле [486]:

$$C_{normal} = \frac{C_{observed}}{0.2 \cdot C_{alb} + 0.1} \quad (1.36)$$

Это позволяет сопоставлять результаты ТЛМ у пациентов с гипоальбуминемией со средним терапевтическим диапазоном концентраций фенитоина.

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина меньше 10 мл/мин), проходящих процедуру диализа, обычно также наблюдается снижение концентрации сывороточного альбумина. Измерения концентрации препарата в крови у этих пациентов необходимо корректировать с учетом изменений связывания и изменений почечной функции. Корректировка производится обычно по формуле:

$$C_{normal} = \frac{C_{observed}}{0.1 \cdot C_{alb} + 0.1} \quad (1.37)$$

Полученное значение может быть сопоставлено с общепринятыми значениями среднего терапевтического диапазона концентраций.

1.8. Кинетика метаболитов

Вещества могут выводиться из организма в неизменном виде или в результате биотрансформации. Препараты, слабо растворимые в липидах (например, аминокликозиды, атропин, новокаинамид), выделяются преимущественно почками в неизменном виде. Липофильные препараты подвергаются в почках обратному всасыванию эпителием канальцев и вновь поступают в систему кровообращения. Они могут быть выведены из организма после биологической трансформации и превращения их в более гидрофильные соединения. Согласно [568], процессы биотрансформации можно условно разделить на две категории. Химическая сущность реакции первой группы (метаболическая трансформация) заключается в процессах окисления или восстановления, а также гидролиза. Ко второй категории относятся реакции конъюгации полярных групп препарата с такими эндогенными веществами, как вода, сульфаты, ацетат, глицин, глутатион, глюкуроновая кислота и некоторыми другими. Реакции первой группы протекают в основном в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и катализируются системой микросомальных оксидаз, включающих группу ферментов, называемую цитохромом P-450. Хотя немикросомальные ферменты различной локализации также могут иметь существенное значение в биологической трансформации лекарств. Реакции второй группы также протекают в основном в печени, не только в эндоплазматическом ретикулуме, но и в митохондриях или в цитоплазме [257]. Конъюгация может быть единственным путем превращения веществ или может следовать за метаболической трансформацией.

В результате метаболической трансформации и/или конъюгации образуются более полярные и более водорастворимые метаболиты и конъюгаты. Это способствует их дальнейшим химическим превращениям, а главное, — выведению из организма.

Однако независимо от химической сущности реакций, составляющих процесс биотрансформации, с фармакологической точки зрения в результате любой из них молекулы лекарственного препарата теряют способность оказывать фармакологическое или токсическое действие.

К сожалению, не существует простых прямых методов оценки метаболизма лекарственных препаратов в печени, позволяющих сравнивать реальные значения и их модельные оценки. Для косвенной оценки индекса метаболизма лекарств печенью используют показатели выведения таких препаратов, как, например, антипирипн. Антипирипн широко применяется и как модель для изучения влияния болезней печени на метаболизм человека. Поскольку антипирипн незначительно связывается белками плазмы и тканей организма и выводится практически только путем печеночного метаболизма с низким отношением печеночной экстракции, время его полувыведения и клиренс у пациента могут рассматриваться как чувствительный индикатор функции печеночного метаболизма [208]. Обычная процедура оценки клиренса антипирипина представляет собой измерение 4-7 его концентраций в крови или слюне в течение 24- или 48-часового интервала после перорального или внутривенного однократного введения или с помощью упрощенной процедуры, основанной только на одном измерении концентрации [208]. Было замечено, что у больных циррозом печени значения клиренса антипирипина мало отличаются от нормальных значений (периоды полувыведения порядка 12 ч), в то время как значимое увеличение времени полувыведения антипирипина было обнаружено при гипоальбуминемии и гипопротромбинемии. Предполагается, что при этих патологиях изменяется синтез микросомальных гемопroteинов.

Микросомальный метаболизм может стимулироваться и ингибироваться большим числом веществ. Микросомальная индукция представляет собой сложный процесс, связанный с возрастанием пролиферации эндоплазматического ретикулума гепатоцитов и увеличением синтеза микросомальных белков и цитохрома P-450. Некоторые препараты способны индуцировать также свой собственный метаболизм (например, карбамазепин) [74,77]. Это выявляется на стадии клинических исследований сравнением ФК-параметров препарата после однократного и повторяющегося дозирования.

Некоторые ПП (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) являются потенциальными индукторами ферментов, метаболизирующих препараты. В исследовании, сравнивающем пациентов, получающих монотерапию фенитоином и политерапию фенитоином и фенобарбиталом или карбамазепином, со здоровыми добровольцами было установлено, что уровень цитохрома P-450 был значительно выше у больных эпилепсией [497].

Показатели клиренса антипирипина применялись и для оценки взаимовлияния различных ПП при комплексной терапии эпилепсии. Так, после отмены карбамазепина у пациентов, получавших его в сочетании с вальпроевой кислотой или этосуксимидом, которые сами по себе не являются ферментативными индук-

торами, клиренс антипирина снижался приблизительно на 50% [396]. При комбинированной терапии карбамазепина с фенитоином и/или барбитуратами никаких изменений в клиренсе антипирина после отмены карбамазепина не было замечено. Отмена фенитоина приводила к 10-15% снижению клиренса антипирина у пациентов, получавших карбамазепин с барбитуратами или без них. Отмена вальпроевой кислоты не приводила к изменениям в клиренсе антипирина. Значит, когда карбамазепин был только единственным индуктором в составе проводимой комплексной терапии, его отмена приводила к существенному снижению клиренса антипирина. В противном случае, если в составе комбинированной терапии присутствуют и другие ферментативные индукторы (фенитоин, барбитураты), отмена карбамазепина не отражается на клиренсе антипирина [170].

Механизмы ферментативного ингибирования еще недостаточно изучены. Вероятно, они связаны с «борьбой» препаратов за один и тот же фермент, причем конкурировать с препаратом может и образующийся метаболит. Возможно снижение количества фермента или скорости его образования. Кроме того, вещество может уменьшать сродство фермента и субстрата [18]. Например, среди так называемых «старых»-III вальпроат может служить примером ингибитора метаболизма. Так, клиренс фенобарбитала заметно снижается в присутствии вальпроата [124].

На стадии разработки и клинических исследований препаратов все потенциально возможные взаимодействия препаратов должны быть выявлены и рассчитаны соответствующие корректировки средних режимов дозирования.

Образующиеся метаболиты обычно существенно отличаются от самого препарата с точки зрения создаваемого фармакологического эффекта и распределения в организме. Большинство их быстро элиминируется и обладает незначительной фармакологической активностью, хотя некоторые играют важную роль в создаваемом эффекте. Так, ацетоминофен (из фенацетина), морфин (из кодеина), преднизолон (из преднизона) могут служить примерами метаболитов, которые сами являются лекарственными препаратами. Примидон образует в результате метаболизма фенобарбитала, который является антиконвульсантом и создает противосудорожный эффект. Препараты, которые начинают действовать после предварительной биотрансформации, называют **пролекарствами**. Примером может служить циклофосфан.

В некоторых случаях активные метаболиты обладают тем же типом фармакологической активности, что и исходный препарат (например, антидепрессанты нортриптилин-амитриптилин, дезипрамин-имипрамин). В некоторых случаях механизм действия активных метаболитов может отличаться (например, метаболит нормеперидин по сравнению с меперидином в меньшей степени действует как анальгетик, а в большей как стимулятор ЦНС). В ряде случаев образующиеся метаболиты также могут вызывать побочные эффекты (например, метаболит ацетаминофена и метаболиты галотана) [208].

Кажущийся объем распределения метаболитов обычно меньше, чем самого препарата. Основной путь элиминации обычно почечный, значительное накопление метаболитов наблюдается у пациентов с нарушениями почечной функции [165]. Метаболиты быстрее выводятся почками, чем исходный препарат, поскольку обычно они не участвуют в процессе реабсорбции.

В ФК-исследованиях необходимо изучать кинетику не только самого лекарственного средства, но и его основных активных метаболитов. Зависимость количества метаболита в организме от времени, прошедшего после введения препарата, является функцией от скорости образования метаболита и скорости его элиминации. Каждый этап при этом может быть скоростьлимитирующим. Когда константа скорости элиминации препарата меньше, чем соответствующее значение для его метаболита, уровень метаболита снижается параллельно снижению уровня самого препарата (значения $T_{1/2}$ препарата и метаболита близки). Если метаболит вводится в организм в готовом виде, действительные значения периода его полужизни могут быть существенно короче, чем у самого препарата. Но в случае его образования в организме значения кажущегося периода полувыведения метаболита никогда не бывают меньше соответствующих значений для препарата.

Когда второй этап процесса ограничивает скорость, т.е. константа скорости выведения метаболита меньше, чем соответствующая скоростная константа исходного препарата, уровни препарата и метаболита снижаются не параллельно. В этом случае период полувыведения метаболита всегда больше, чем препарата, независимо от того, вводится ли метаболит или образуется в организме.

Когда процесс образования метаболита ограничивает скорость, метаболит выводится быстро и его количество в организме сохраняется на достаточно низком уровне, всегда ниже, чем количество исходного препарата. Когда процесс элиминации метаболита ограничивает скорость, количество метаболита может накапливаться при повторяющемся дозировании препарата и стационарная концентрация метаболита может оказаться выше, чем самого препарата.

Иногда в ФК-исследованиях обнаруживается, что кажущиеся периоды полувыведения препарата и метаболита равны, при этом предполагается, что процесс образования метаболита скоростьлимитирующий. При этом может оказаться, что концентрация метаболита в плазме выше, чем концентрация препарата, т.е. возникает противоречие. Однако это может объясняться различиями в кажущихся объемах распределения. Если метаболит имеет меньший кажущийся объем распределения по сравнению с препаратом, то меньшие количества метаболита могут приводить к более высоким значениям концентрации в плазме, чем те, которые создаются большими количествами исходного препарата при больших значениях его кажущегося объема распределения [208].

Измерение концентрации метаболитов в плазме или зависимостей скорости их экскреции от време-

ни может дать дополнительную информацию о фармакокинетике препарата. Таким способом можно оценить фракцию дозы, которая подвергается в организме биотрансформации (f_m). Составляющая клиренса может быть записана как часть общего клиренса:

$$Cl_f = f_m \cdot Cl. \quad (1.38)$$

Тогда отношение площадей под ФК-кривыми метаболита (AUC_m) и препарата (AUC) оценивает отношение клиренса, относящегося к образованию метаболита (Cl_f), и клиренса, относящегося к элиминации метаболита (Cl_m):

$$\frac{AUC_m}{AUC} = \frac{Cl_f}{Cl_m} = \frac{f_m \cdot Cl}{Cl_m}. \quad (1.39)$$

После однократно введенной дозы препарата AUC , AUC_m и клиренс препарата могут быть оценены по измерениям концентрации препарата и метаболита. В случае если удастся определить в моче суммарное количество препарата в исходном виде или в составе метаболитов, близкое к значению введенной дозы, то коэффициент f_m оценивается как отношение количества изучаемого метаболита, выведенного с мочой, к введенной дозе препарата. Тогда последнее уравнение позволяет вычислить значение клиренса метаболита.

Вообще для ФК-кривых, относящихся к метаболитам, справедливы основные ФК-соотношения. Подробнее с методами анализа таких кривых можно ознакомиться, например в [117,123,208].

Биотрансформация и экскреция лекарственного препарата и его метаболитов различными путями составляют заключительный этап фармакологического процесса — элиминацию препарата. Способы описания нелинейных процессов биотрансформации будут подробно обсуждаться нами в главе, посвященной математическим моделям ФК. Экскреция осуществляется главным образом через почки, летучие и газообразные вещества (например, ингаляционные средства наркоза) — через легкие, отдельные препараты выделяются слюнными, потовыми, слезными, сальными железами, а также молочными железами в период лактации. Кроме того, некоторые препараты (например, тетрациклины, пенициллины) и их метаболиты могут выделяться с желчью в кишечник. Впоследствии препарат или его метаболиты выводятся из организма с калом, но могут реабсорбироваться в кишечнике и из крови попасть повторно в печень, где вновь становятся объектом печеночного метаболизма. Такой цикл носит название **энтерогепатической циркуляции**. Выведение некоторых препаратов с желчью (например, ампициллина) и возможность создания в ней высоких концентраций этих препаратов позволяет использовать их для лечения воспалений желчных путей.

Таким образом, мы в самом общем виде рассмотрели с физиологической и биологической точек зрения основные процессы, изучаемые в рамках фармакокинетики, а также коснулись общих вопросов возможности описания этих процессов с помощью математических моделей.

2. ФАРМАКОКИНЕТИКА. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ОСНОВНЫХ ФК-ПОКАЗАТЕЛЕЙ

2.1. Модельный подход

Подробное описание всех деталей процесса распределения препарата во внутренней среде организма представляет собой исключительно сложную задачу. Модель, детально описывающая этот процесс, включала бы огромное количество различных параметров, которые все равно было бы невозможно идентифицировать по нескольким измерениям концентрации препарата в крови. Поэтому такая модель оказалась бы бесполезна с практической точки зрения. Фармакокинетика ограничивается формальным описанием процессов переноса вещества, приводящих к количественным изменениям концентрации препарата в организме. Поэтому в рамках ФК появляется возможность строить достаточно простые математические модели кинетики изучаемого препарата, включающие лишь несколько основных ФК-параметров. Мы покажем, как параметры таких кинетических моделей удается идентифицировать по крайне ограниченным измерениям концентрации препарата в тест-ткани. Такой упрощенный подход к моделированию без учета молекулярных механизмов приводит к уровню формализации, допускающему использование хорошо разработанного аппарата математического моделирования и теории оптимизации. Для описания кинетических процессов используются динамические модели — системы дифференциальных уравнений. При построении ФК-модели принимается во внимание принцип простоты, справедливый для биологической кинетики [25] и означающий, что модель процесса должна содержать минимальное число уравнений. Вместе с тем число уравнений должно быть достаточным для описания главной функции процесса.

В ФК при модельном подходе к анализу данных принято выделять в качестве единиц системы **камеры** (или **компарменты**), и само моделирование носит название **камерное** (или **компарментное**). Камера может не иметь никаких пространственных ограничений в анатомическом смысле и необязательно должна совпадать с определенным органом. ФК-камера — это часть организма, в которой равномерно распределен препарат. Для целей фармакокинетического моделирования выделяется такое число камер, которое необходимо в этом случае для адекватного модельного описания имеющихся опытных данных.

2.1.1. Однокамерная модель фармакокинетики

Минимальным числом камер является одна, соответственно, получающаяся при этом модель — **однокамерная**. В основном именно такая традиционная однокамерная линейная модель ФК обсуждалась нами во введении. Как говорилось выше, если равновесие между кровью и тканями достигается достаточно быстро по сравнению с процессами всасывания, биотранс-

формации и экскреции, организм может быть представлен одной камерой (с кажущимся объемом распределения V), все молекулы препарата в которой с равной вероятностью могут быть выведены. Поскольку весь организм при этом представлен единственной камерой, предполагается ФК-однородность всех тканей, в которые способен проникнуть препарат. Это не означает, что препарат равномерно распределен во всех органах и тканях организма, это означает только, что в рассматриваемый период времени соотношения между уровнями препарата в тест-ткани и других тканях организма остаются постоянными. В соответствии с законами линейной кинетики скорость изменения количества препарата в единственной камере однокамерной модели пропорциональна его количеству в камере. Т.е. в рамках линейной кинетики предполагается, что сразу после введения препарата непосредственно в тест-камеру его концентрация в этой единственной камере модели становится равновесной и убывает по моноэкспоненциальному закону (с константой скорости элиминации K_{el}) без видимой фазы распределения. Тогда после внутрисосудистого введения дозы препарата D его концентрация снижается во времени в соответствии со следующим уравнением:

$$C(t) = C_0 \exp\{-k_{el} \cdot t\} = \frac{D}{V} \exp\{-k_{el} \cdot t\}. \quad (2.1)$$

Основные соотношения для оценки ФК-параметров однокамерной модели при различных способах введения препарата были приведены нами ранее. Полезные соотношения для ФК-параметров однокамерной модели также содержатся в работе [589].

На рис. 2.1 представлены схемы двух вариантов структуры однокамерной модели для описания различных способов введения препарата:

1) поступление всего препарата непосредственно в тест-камеру (внутривенное введение: болюсное или постоянная инфузия);

2) постепенное поступление препарата в тест-камеру из некоторого депо (учитывает процесс абсорбции при внесосудистом введении).

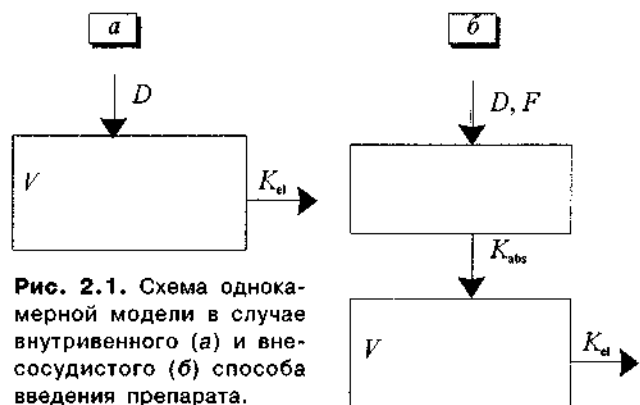
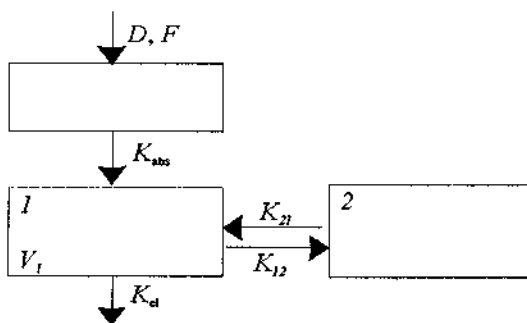


Рис. 2.1. Схема однокамерной модели в случае внутривенного (а) и внесосудистого (б) способа введения препарата.

2.1.2. Двухкамерная и многокамерные модели

Некоторое усложнение модели кинетики с увеличением числа камер модели до двух и более может быть произведено в случае, если математический анализ ФК-данных показывает неадекватность описания их моделью с более простой структурой или необходимость такого усложнения диктуется известными свойствами данного препарата. При наличии достаточного числа измерений концентрации простейшим графическим способом такой проверки и подбора структуры модели для описания ФК-препарата является представление получающегося ФК-профиля в логарифмическом масштабе. Невозможность достаточно хорошей аппроксимации наблюдений, полученных после внутривенного введения, прямой (метод линейной регрессии), визуальное обнаружение перегибов регрессионной линии говорит, скорее всего, о многокамерном характере поведения изучаемого препарата. В этом случае предполагается быстрое распределение препарата в одной камере, а затем относительно медленный обмен с другой или несколькими камерами. При этом считается, что в совокупности тканей и биологических жидкостей организма с фармакокинетической точки зрения можно выделить, по меньшей мере, две камеры, которые отличаются степенью доступности для проникновения препарата. Поскольку проникновение препарата в ту или иную ткань зависит от ее кровоснабжения, относительно доступными для препаратов обычно считают кровь, интерстициальную жидкость и сильно васкуляризованные ткани сердца, мозга, легких, печени, почек, эндокринных желез, а менее доступными — все остальные ткани [30].

Линейной многокамерной модели соответствует система дифференциальных уравнений баланса масс с постоянными коэффициентами (константами скорости переноса). Изменение количества (или концентрации) препарата в каждой камере модели представляет собой разность между скоростью поступления препарата в камеру и скоростью распределения или выведения из нее. Эти модели, так же как и однокамерная модель, могут описывать различные варианты введения препарата (входы модели). Так, двухкамерная модель состоит из **центральной** и **периферической камер**, которые формализуют две группы тканей и между которыми предполагается обратимый обмен препаратом. Обычно применяемая схема модели представлена на рис. 2.2.



Считается, что препарат поступает в центральную камеру и необратимо выводится только из центральной камеры. При использовании такой модели появляются еще два дополнительных параметра: константы скоростей обмена между камерами K_{12} и K_{21} . Так, кинетическая система уравнений двухкамерной линейной ФК-модели может быть записана следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= -(k_{12} + k_{el}) \cdot X_1 + k_{21} \cdot X_2 \\ \frac{dX_2}{dt} &= k_{12} \cdot X_1 - k_{21} \cdot X_2, \end{aligned} \quad (2.2)$$

где X_1 , X_2 — количества препарата в центральной и периферической камерах модели. С помощью начальных условий можно задать болюсное внутривенное введение препарата:

$$X_1(0) = D; X_2(0) = 0. \quad (2.3)$$

Наблюдения за системой, т.е. измерения концентрации препарата в крови в моменты времени t_i , задаются следующим уравнением:

$$Y(t_i) = \frac{X_1(t_i)}{V_1}, \quad (2.4)$$

где V_1 — кажущийся объем распределения препарата в центральной камере модели.

Общая форма зависимости в виде суммы двух экспонент для концентрации препарата в центральной камере двухкамерной модели в случае внутривенного введения имеет вид:

$$C_1(t) = A_1 e^{-\alpha \cdot t} + A_2 e^{-\beta \cdot t} \quad (2.5)$$

Если препарат вводится внесосудистым путем, в разложении ФК-профиля появляется еще один экспоненциальный член, соответствующий процессу всасывания:

$$\begin{aligned} C_1(t) &= \frac{F \cdot D}{V_1} \cdot K_{abs} \cdot (A_1 \cdot \exp\{-\alpha \cdot t\} + \\ &+ A_2 \cdot \exp\{-\beta \cdot t\} + A_3 \cdot \exp\{-K_{abs} \cdot t\}). \end{aligned} \quad (2.6)$$

Концентрация препарата в центральной камере двухкамерной ФК-модели после его внесосудистого введения может быть выражена аналитически и как:

Рис. 2.2. Общая схема двухкамерной (1 — центральная и 2 — периферическая камеры) модели для внесосудистого (перорального) введения препарата.

$$C_1(t) = \frac{K_{abs}FD}{V_1} \left[\frac{K_{21} - K_{abs}}{(\alpha - K_{abs})(\beta - K_{abs})} e^{-K_{abs}t} + \frac{K_{21} - \alpha}{(\beta - \alpha)(K_{abs} - \alpha)} e^{-\alpha t} + \frac{K_{21} - \beta}{(\alpha - \beta)(K_{abs} - \beta)} e^{-\beta t} \right], \quad (2.7)$$

где α — параметр, характеризующий относительно быструю фазу распределения препарата; β — параметр, характеризующий относительно более медленную фазу выведения препарата.

Часто фазу относительно быстрого снижения концентрации в центральной камере модели, характеризующуюся скоростным параметром α , называют фазой распределения, а фазу относительно медленного снижения концентрации, характеризующуюся скоростным параметром β , — фазой элиминации. Однако надо иметь в виду, что такое деление достаточно условно, поскольку невозможно разделить эти фазы или соответствующие им процессы во времени. По аналогии для характеристики ФК-кривой в рамках двухкамерной модели вводятся понятия периода полувыведения

$$T_{1/2}^{\beta} \approx \ln 2 / \beta$$

и периода полураспределения

$$T_{1/2}^{\alpha} \approx \ln 2 / \alpha.$$

Параметры в разложении ФК-профиля на сумму двух экспонент (A_1 , A_2 , α и β) связаны с константами переноса и объемами в системе уравнений двухкамерной модели при условии внутривенного введения препарата следующими соотношениями:

$$\begin{aligned} \alpha + \beta &= K_{el} + K_{12} + K_{21}, & A_1 &= \frac{D(\alpha - K_{21})}{V_1(\alpha - \beta)}, \\ \alpha \cdot \beta &= K_{el} \cdot K_{21}, & A_2 &= \frac{D(K_{21} - \beta)}{V_1(\alpha - \beta)}. \end{aligned} \quad (2.8)$$

Т.е. параметры A_1 , A_2 , α и β ($\alpha > \beta$) могут быть получены с помощью оценки максимального правдоподобия или метода наименьших квадратов при разложении кривой изменения концентрации в центральной камере во времени на сумму двух экспонент. Другой вариант предполагает идентификацию ФК-параметров системы (2.2) (K_{el} , V_1 , K_{12} , K_{21}) по имеющимся измерениям концентрации с помощью подходящих методов оптимизации. А формулы (2.8) демонстрируют связь коэффициентов в разложении кривой изменения концентрации в центральной камере во времени на сумму двух экспонент с ФК-параметрами соответствующей двухкамерной модели.

Подобные соотношения могут быть выведены и для линейных ФК-моделей большей размерности, а также в случае включения в модель депо для учета процесса линейного всасывания. Аналитические формулы для двухкамерной модели с всасыванием известны и представлены [424]. Аналогично случаю внутрисосудистого введения, ФК-параметры двухкамерной модели (2.7) с всасыванием (K_{abs} , V_1 , K_{12} , K_{21} , K_{el})

могут быть также идентифицированы с помощью подходящей вычислительной процедуры по достаточно-му числу измерений концентрации препарата в тест-камере. С другой стороны, по достаточному числу измерений уровня препарата в тест-камере можно оценить коэффициенты разложения кривой изменения концентрации в центральной камере во времени на сумму трех экспонент (2.6), связанных с ФК-параметрами модели следующими соотношениями:

$$\begin{aligned} A_1 &= \frac{K_{21} - \alpha}{(K_{abs} - \alpha) \cdot (\beta - \alpha)}, \\ A_2 &= \frac{K_{21} - \beta}{(K_{abs} - \beta) \cdot (\alpha - \beta)}, \\ A_3 &= \frac{K_{21} - K_{abs}}{(\alpha - K_{abs})(\beta - K_{abs})}. \end{aligned} \quad (2.9)$$

Аналитическое уравнение для изменения концентрации во времени может быть составлено не только для центральной, но и для периферической камеры. Соответственно, зная значения ФК-параметров двухкамерной модели, можно построить ФК-кривые (рис. 2.3).

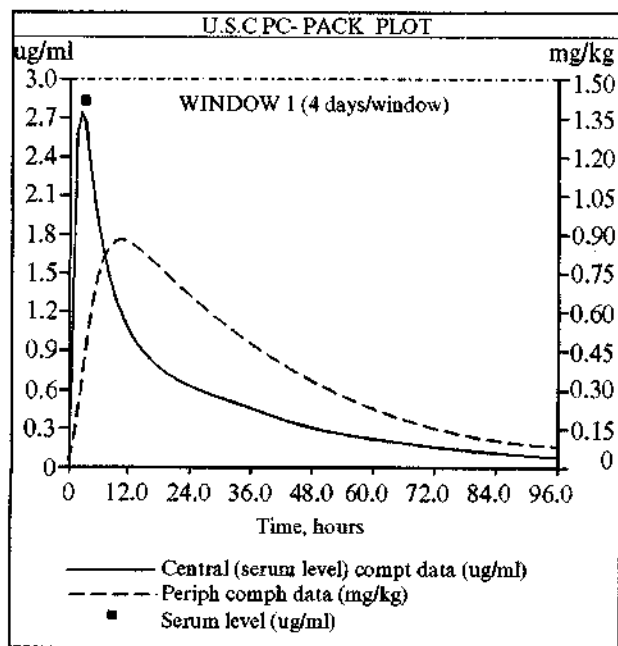


Рис. 2.3. ФК-кривые для двухкамерной модели. Непрерывная линия — изменение концентрации препарата в центральной камере, прерывистая — в периферической камере. На оси ординат слева показана шкала измерений для центральной камеры (мг/л), справа — для периферической камеры (мг/кг).

В ходе моделирования переход от количества препарата к его концентрации в центральной камере производится с помощью коэффициента пропорциональности — кажущегося объема распределения препарата в центральной камере (V_1). Тогда после внутривенного введения препарата объем его распре-

деления в центральной камере может быть оценен как $V_1 = D/(A_1 + A_2)$.

Значения V_1 обычно меньше, чем значение соответствующего кажущегося объема распределения препарата (V). Поэтому высокие значения концентраций препарата в крови (D/V_1) могут создаваться сразу после его болюсного внутривенного введения. Несмотря на достаточно быстрое снижение этих концентраций, для некоторых препаратов высокие их уровни могут оказаться опасными. Помочь в решении этой проблемы может относительно медленное внутривенное введение таких препаратов. Известно, что после любого другого способа введения создаваемые пиковые концентрации всегда будут ниже, чем после болюсного. Такие различия в значениях концентрации препарата, который распределяется практически мгновенно, зависят от времени инфузии и периода полувыведения препарата. Так, длительность инфузии должна быть сравнима с периодом полувыведения препарата для того, чтобы можно было наблюдать 50% снижение пиковой концентрации. На практике бывает достаточно инфузии меньшей длительности, поскольку многие препараты имеют выраженную фазу распределения и демонстрируют многокомпарментное поведение после их внутривенного введения. Начальное быстрое снижение концентрации препарата в крови после внутривенного болюсного введения определяется в основном константой скорости α -фазы распределения препарата, или периодом полураспределения, т.е. $0.693/\alpha$. При условии $\alpha > \beta$ различия в пиковых концентрациях после внутривенного болюсного введения и внутривенной инфузии зависят от такого периода полураспределения препарата. Для примера рассмотрим препарат, поведение которого в организме после внутривенного введения может быть достаточно хорошо описано двухкамерной моделью. Предположим, внутривенно введенная доза такого препарата равна 1 г, $V_1 = 10$ л, $T_{1/2\alpha} = 15$ мин, $T_{1/2\beta} = 6$ ч. После внутривенного болюсного введения начальная концентрация является пиковой и равна 100 мг/л. Внутривенная же 30-минутная инфузия этого препарата приводит к созданию пиковой концентрации на уровне только 25 мг/л.

В случае двухкамерной модели также вводится понятие кажущегося объема распределения препарата в периферической камере модели. Найти значение кажущегося объема распределения препарата в периферической камере достаточно сложно, поскольку обычно концентрации препарата измеряются лишь в центральной камере. Чаще всего количество препарата в периферической камере, рассчитываемое в процессе моделирования, нормируется на массу тела пациента (правая шкала в мг/кг на рис. 2.3).

Для характеристики фармакокинетики препарата в обеих камерах вводится понятие кажущегося объема распределения в момент квазистационарного состояния (V_{ss}) [436, 437], т.е. состояния, при котором скорость изменения количества препарата в периферической камере во времени равна нулю:

$$\frac{dX_2}{dt} = 0,$$

X_2 — количество препарата в периферической камере. При таком условии можно оценить отношение количества препарата в периферической камере к его концентрации в центральной камере как

$$\frac{X_2}{C_1} = \frac{K_{12}}{K_{21}} V_1,$$

а кажущийся объем распределения в системе двух камер при квазистационарном состоянии как отношение количества препарата, присутствующего в организме после установления квазистационарного состояния ($X_1 + X_2$), к концентрации препарата в центральной камере:

$$V_{ss} = \frac{X_1 + X_2}{C_1} = \frac{K_{12} + K_{21}}{K_{21}} \cdot V_1. \quad (2.10)$$

Важным свойством стационарного объема распределения является его независимость от параметров процесса элиминации. Однако с помощью показателя V_{ss} можно рассчитывать общее количество препарата в обеих камерах модели только после установления квазистационарного состояния. Поэтому наряду с понятием стационарного объема распределения используется также понятие кажущегося объема распределения в β -фазе (V_β). Значение такого кинетического объема распределения препарата можно связать со значением кажущегося объема распределения препарата в центральной камере:

$$V_\beta = \frac{k_{el}}{\beta} \cdot V_1 = \frac{\alpha}{k_{21}} \cdot V_1. \quad (2.11)$$

Значения V_{ss} и V_β также связаны соотношениями:

$$V_{ss} = \frac{k_{12} \cdot V_\beta}{\alpha} + 1 \quad \text{и} \quad V_\beta = \frac{\alpha \cdot (V_{ss} - 1)}{k_{12}}. \quad (2.12)$$

Можно сказать, что сразу после внутривенного введения в нулевой момент времени общий объем распределения препарата определяется объемом его распределения в центральной камере. По мере распределения препарата в периферической камере общий объем распределения возрастает, достигая величин V_β и V_{ss} [30].

В случае линейной двухкамерной модели выражение для общего клиренса после внутривенного введения препарата аналогично случаю однокамерной модели: $Cl = K_{el} \cdot V_1$.

Нельзя в рамках двухкамерной модели путать скоростные константы K_{el} и β . Значение константы скорости элиминации (K_{el}) при этом может быть оценено по значению константы скорости β :

$$K_{el} = \frac{C_1(0)}{A_1/\alpha + A_2/\beta} \approx \left(\frac{C_1(0)}{A_2} \right) \cdot \beta. \quad (2.13)$$

Кроме того, при увеличении числа камер до двух и более вводится понятие клиренса распределения, или клиренса препарата, характеризующего его перенос между камерами. Так, например, клиренс, характеризующий распределение препарата из центральной в периферическую камеру в случае линейной двух-

камерной модели можно выразить через другие ФК-параметры:

$$Cl_{12} = V_1 \cdot K_{12}. \quad (2.14)$$

Если для адекватного описания ФК препарата требуется камерная модель большей размерности, мы будем говорить, что для этого препарата характерен многокамерный тип поведения в организме. В ФК специально выделяют класс линейных многокамерных моделей с элиминацией препарата только из центральной камеры (multiple-compartment mammillary model).

В случае линейной многокамерной модели общий вид зависимости концентрации препарата в тест-камере от времени после получения дозы D препарата можно выразить как линейную комбинацию n экспонент:

$$C(t) = \frac{D \cdot F \cdot K_{abs}}{V_1} \sum_{i=1}^n A_i \exp\{-\lambda_i \cdot t\}, \quad (2.15)$$

где λ_i — характеристические числа матрицы параметров модели. Решение системы дифференциальных уравнений линейной многокамерной модели можно искать с помощью преобразования Лапласа [3,424], кроме того, параметры A_i и λ_i в разложении ФК-профиля на сумму экспонент могут быть оценены методами линейной и нелинейной регрессии. Достоинства и недостатки этих методов идентификации параметров кинетической модели будут обсуждаться нами в соответствующем разделе. По-прежнему и в этом случае независимыми ФК-параметрами будут общий клиренс (Cl) и объем распределения препарата при его квазистационарном распределении (V_{ss}).

С ростом размерности задачи растут вычислительные трудности при использовании любого из методов. Однако на практике, особенно при использовании данных ТЛМ, число камер модели редко выби-

рается больше трех. Тем не менее любая ФК/ФД-модель обязательно должна быть проверена с точки зрения структурной идентифицируемости*, то есть возможности получения однозначной оценки значений ее параметров по имеющимся наблюдениям [5,10].

Если речь идет об исследовании фармакокинетики препарата, при использовании многокамерных моделей возникает вопрос об определении числа камер, оптимального для адекватного описания имеющихся ФК-данных. Решение этого вопроса во многом зависит от наличия информации об изучаемом препарате. Кроме того, выбор структуры и идентифицируемость параметров модели определяются и распределением моментов измерений во времени. Так, моменты времени взятия проб тест-ткани должны обеспечивать возможность идентификации ФК-параметров всех фаз поступления, распределения и выведения препарата. Ограниченная измерительная информация не позволит выявить сложный характер поведения препарата, что будет приводить к выбору модели меньшей размерности. В дальнейшем при использовании такой модели появление новых измерений может выявить ее неадекватность и невозможность описания реальных данных на основе такой упрощенной модели. Это особенно важно при изучении препаратов, не имеющих фармакокинетических аналогов. При этом обычно проводят предварительное ФК-исследование, предусматривающее отбор возможно большего числа проб тест-ткани, а затем на его основе пытаются уточнить характер поведения препарата в организме и установить оптимальный протокол проведения основного ФК-исследования. Таким образом, не только структура ФК-модели зависит от имеющихся измерений концентрации, но и схема измерений, в свою очередь, зависит от того, какой ФК-моделью предполагается аппроксимировать получаемые наблюдения.

*Структурная идентифицируемость модели

Предположим, мы генерируем наблюдения Y , соответствующие набору базовых параметров θ_0 . Если по данным наблюдениям можно оценить j -параметр θ_j единственным образом, и это значение параметра именно θ_{j0} , то можно говорить о **глобальной идентифицируемости** параметра. Если наблюдения Y определяют конечный набор значений для θ_j , то θ_j — **локально идентифицируемый параметр**. Если число решений относительно θ_j бесконечно, параметр называется **неидентифицируемым**.

Свойство структурности подразумевает выполнение его практически во всем пространстве значений параметров. Таким образом, параметр является **структурно идентифицируемым** (глобально или локально), если практически для всех возможных значений вектора параметров соответствующие наблюдения определяют единственное значение или конечное множество значений данного параметра.

Если для $\theta = \theta_0$ все параметры модели являются глобально идентифицируемыми, **модель** является **глобально идентифицируемой**. Если все параметры локально идентифицируемы, и, по крайней мере, один глобально идентифицируем, модель является только локально идентифицируемой. Если эти свойства выполняются практически для всех значений вектора параметров, можно говорить о **структурной идентифицируемости модели**.

Для ФК-моделей важными являются также следующие определения.

Если для данной модели и эксперимента параметр является неидентифицируемым, но присвоение значений одному или нескольким параметрам (т.е. перевод их из множества неизвестных параметров в множество фиксированных значений модели) делает его идентифицируемым, такой параметр называется **условно идентифицируемым**.

Даже если имеющиеся данные не позволяют однозначно определить какой-то параметр, приняв во внимание различные ограничения и дополнительную информацию, можно обычно оценить границы интервала возможных значений этого параметра. Такой параметр называется **интервально-** или **квази-идентифицируемым**. Если такие интервалы достаточно малы, оценки этих параметров могут использоваться в практических целях.

Достаточно большое число публикаций последних двух десятилетий в области математического моделирования было посвящено проблеме идентифицируемости математических моделей [19,20,49,65,73,81,96,128,129,161,218,320,364,372,384,512,523,549].

Авторами работы [91] была предложена трехэтапная схема выбора минимальной ФК-модели, дальнейшее усложнение которой не приводит к улучшению аппроксимации данных. Первый этап выбора предполагает визуальный анализ измерений препарата в тест-ткани и сравнение с соответствующими профилями для нескольких математических моделей. Второй этап заключается в анализе остатков реальных и модельных значений. Третий — применение F критерия сравнения дисперсий для различных моделей (аналог критерия включения и исключения для регрессионных моделей был подробно рассмотрен нами в [27]). По нашему мнению, при сравнении моделей полезным может быть и такой параметр, как средний абсолютный остаток между измеренными и модельными значениями (MAE) [27].

При использовании данных ТЛМ для индивидуализации фармакотерапии речь может идти о выборе ФК/ФД-модели, которая бы, не противореча информации о характере поведения препарата в организме, давала возможность достаточно хорошо описать имеющиеся ограниченные данные ТЛМ, и главное, достаточно точно прогнозировать изменение ФК-профиля в ответ на изменение режима модели дозирования. Возникает задача выбора адекватной модели минимальной размерности. В работе [436] приводится обоснование возможности упрощения n -компарментной модели и уменьшения числа камер до двух, а также с математической и биологической точки зрения обсуждаются ограничения при моделировании всего организма одной камерой по сравнению с двухкамерной моделью. Оптимизация процедуры ТЛМ и выбор подходящей стратегии измерений концентрации может помочь в этом случае получить максимум информации с помощью взятия минимума проб. В главе, посвященной клиническим приложениям, мы рассмотрим практическую процедуру проверки точности прогноза при использовании линейной однокамерной ФК-модели для индивидуализации противосудорожной терапии по данным ТЛМ. Опыт показывает, что для многих препаратов достаточно хорошие результаты оптимизации терапии могут быть получены в случае грамотного проведения процедуры ТЛМ на основе традиционных однокамерной и двухкамерной моделей фармакокинетики. Таким образом, даже такие относительно простые ФК-модели оказываются полезными для индивидуализации фармакотерапии.

2.1.3. Нелинейные фармакокинетические модели

Рассматриваемые нами до сих пор модели и формулы предполагали, что процессы абсорбции, выведения, обмена между камерами являются линейными и описываются кинетикой первого порядка. Известны некоторые общие признаки, которые позволяют определить, является ли ФК-модель линейной [42,154,291,302].

Коротко можно сформулировать **основные принципы линейной фармакокинетики** так:

♦ ФК-параметры не зависят от введенной дозы препарата;

♦ при внутрисосудистом введении существует пропорциональность между экстраполированными в момент $t=0$ уровнями препарата и соответствующими дозами;

♦ количество препарата в камерах линейно зависит от дозы;

♦ площадь под кривой изменения концентрации препарата во времени для тест-камеры линейно зависит от дозы при любом способе введения препарата.

Последний принцип означает, что с возрастанием дозы площадь под ФК-кривой «концентрация—время» будет пропорционально увеличиваться (dose-proportionality). Выполнение этого условия облегчает задачу прогнозирования уровня концентрации препарата в крови при изменении режима дозирования. Обычно для проверки этого условия проводятся специальные исследования с мультиперекрестным планом [188].

В случае невыполнения хотя бы одного из перечисленных условий для описания данных необходимо использовать нелинейную ФК-модель. Существуют различные типы нелинейной кинетики, например, **кинетика, зависящая от дозы** (dose-dependent kinetics), или **кинетика, зависящая от времени** (time-dependent kinetics). Так, если клиренс препарата возрастает с увеличением дозы, это значит, что описание такого процесса выведения в рамках линейной кинетики невозможно. Часто процесс биотрансформации препарата, зависящий от введенной дозы (или от созданной концентрации), удается моделировать на основе уравнения Михаэлиса—Ментен (например, для фенитоина, салицилата, пропafenона, никардипина) [208]. Тогда скорость процесса биотрансформации, или ферментативного процесса, описывается следующим уравнением:

$$V = \frac{V_{\max} \cdot C(t)}{K_m + C(t)}, \quad (2.16)$$

где $C(t)$ — концентрация препарата, V_{\max} , K_m — параметры Михаэлиса—Ментен: V_{\max} — максимальная скорость процесса, K_m — концентрация препарата, при которой скорость процесса достигает половины своего максимального значения V_{\max} .

При малых концентрациях препарата по сравнению с K_m ($C < 0.1K_m$), т.е. если моделируемый процесс далек от насыщения, его кинетика становится аналогичной линейной однокамерной модели с константой скорости выведения V_{\max}/K_m (кинетика первого порядка, предполагающая в данном случае, что скорость протекания процесса пропорциональна концентрации препарата). При высоких концентрациях препарата в крови, т.е. если процесс носит насыщенный характер, он аппроксимируется кинетикой нулевого порядка, предполагающей постоянную скорость его протекания:

$$dC/dt = -V_{\max}. \quad (2.17)$$

Таким образом, если выведение препарата описывается в рамках кинетики Михаэлиса—Ментен, от-

носительная скорость выведения препарата меньше для высоких концентраций препарата в крови, чем для низких уровней. Другими словами, время, необходимое для снижения высоких значений концентраций в крови на 50%, будет больше, чем для 50% снижения низких значений концентрации. Это означает, что процесс элиминации такого препарата не может быть однозначно охарактеризован одной константой скорости выведения или соответствующим параметром $T_{1/2}$.

В случае нелинейной кинетики Михаэлиса—Ментен формула для средней стационарной концентрации при введении препарата со скоростью R может быть записана:

$$\bar{C}_{ss} = \frac{R \cdot K_m}{V_{max} - R} \quad (2.18)$$

Так, для фенитоина, если R меньше, чем $0.1 V_{max}$, средняя стационарная концентрация пропорциональна R и обратно пропорциональна клиренсу (линейная кинетика). Когда R находится в интервале от $0.1 V_{max}$ до V_{max} , возрастание стационарной концентрации происходит на величину, большую соответствующего увеличения скорости введения R (пропорциональность нарушается), и при стремлении значения R к максимальной скорости выведения V_{max} уровень стационарной концентрации растет асимптотически. Если значения R равны или превышают V_{max} , стационарная концентрация вообще не устанавливается [328].

Среднее значение константы K_m для фенитоина оценивается различными исследователями в диапазоне 1–15 мг/л, что сравнимо со значениями терапевтических концентраций этого препарата (3–20 мг/л). Таким образом, нелинейность процесса выведения фенитоина необходимо учитывать уже в пределах терапевтического коридора концентраций [14]. Значения параметра V_{max} для фенитоина ранжируются в диапазоне 1.5–15 мг/кг в сутки (со средними значениями 8 мг/кг в сутки), т.е. в среднем печень «среднего» пациента (масса тела равна 70 кг) не может метаболизировать больше, чем 560 мг фенитоина в течение 24 ч. Однако надо иметь в виду, что из-за высокой межличностной вариабельности параметров Михаэлиса—Ментен эта предельная величина также существенно различается у пациентов. Но, если пациент получает препарат в суточной дозе, превышающей индивидуальную способность метаболизировать данный препарат, происходит постепенный рост концентрации препарата в крови, что в свою очередь ведет к дальнейшему снижению скорости выведения. Опасность нелинейной кинетики проявляется в том, что даже незначительное превышение индивидуальной допустимой дозы со временем приводит к возникновению дозозависимых побочных эффектов.

Другим вариантом нелинейной кинетики является так называемая **кинетика, зависящая от времени**. При этом известны два варианта такой зависимости: индуцируемая физиологическим (chronopharmacokinetics) и химическим путем [208,328]. Первый тип зависимости от времени ФК-параметров связан с наличием временных циклов или ритмов изменений этих

параметров, которые характерны для некоторых препаратов (например, фенацетина, N-ацетил-п-аминофенола, антипирина, индометацина, теофиллина, карбамазепина). Автоиндукция или гетероиндукция являются примерами другого варианта зависимости ФК-параметров от времени. Так, известно, что в результате автоиндукции скорость метаболизма при постоянной терапии карбамазепином увеличивается в 2–3 раза по сравнению со скоростью метаболизма после приема его однократной дозы [14]. Это в свою очередь приводит к существенному снижению концентрации препарата в крови пациентов при его постоянном поступлении и к невозможности прогнозировать значения этих уровней в постиндукционном периоде по результатам ТЛМ в первые дни терапии. Изменение скорости метаболизма от предындуцированного значения до соответствующего постиндуцированного в период автоиндукции может быть достаточно хорошо описано экспоненциальной функцией [208,328,330–332].

Математическая модель с линейным процессом всасывания и выведения препарата, скорость элиминации препарата в которой меняется по экспоненциальному закону от предындуцированного до постиндуцированного значения за период автоиндукции, была выбрана нами для описания поведения карбамазепина на начальном этапе терапии:

$$\begin{aligned} \dot{X}_1 &= -K_{el} \cdot X_1 \\ \dot{X}_2 &= K_{ab} \cdot X_1 - K_{el} \cdot X_2, \\ K_{el} &= \begin{cases} D, & t \leq \lambda; \\ D + A[1 - \exp\{-B \cdot (t - \lambda)\}], & t > \lambda, \end{cases} \\ Y &= \frac{X_2}{V \cdot W}, \end{aligned} \quad (2.19)$$

где W — масса тела пациента (кг), X_1 — количество препарата в депо, X_2 — количество препарата в крови (мг), K_{ab} — константа скорости абсорбции (1/ч), V — объем распределения препарата (л/кг), λ — период до начала автоиндукции, D — скорость метаболизма в предындуциционный период, A и B — параметры экспоненциальной функции, по которой скорость выведения растет до постиндуцированного значения.

Статистические характеристики популяционных параметров этой нелинейной модели были получены с помощью версии программы NPEM для суперкомпьютера Cray. Для продолжительности периода автоиндукции, отношений постиндуцированных и предындуцированных значений скоростей метаболизма была выявлена значительная межличностная вариабельность.

Гетероиндукция часто проявляется при политерапии, например, при политерапии несколькими противосудорожными препаратами, и выражается в изменении скоростей биотрансформации одних препаратов в присутствии других [208,328]. Вопрос ФК-взаимовлияния препаратов рассмотрен нами в соответствующем разделе. Общая математическая ФК-модель для описания поведения в организме препаратов, ингибирующих процесс биотрансформации, представлена в работе [227].

2.1.4. Моделирование процесса связывания препарата белками плазмы

Итак, изменение уровня препарата в крови с течением времени зависит от таких основных процессов, как абсорбция, распределение и элиминация, а задача ФК-исследований — изучение и описание этих процессов. Известно, что **связывание препарата белками плазмы** может влиять на эти процессы, а в некоторых случаях — и на результаты терапии, поэтому идеальная математическая модель должна включать описание процесса связывания. Поскольку обычно несвязанная фракция препарата легче проходит через клеточные мембраны, именно уровень свободного препарата в крови может лучше коррелировать с терапевтическим и побочными эффектами. Для многих лекарственных препаратов связывание может влиять на характеристики процессов выведения и распределения препарата. Считается, что влияние степени связывания на время полувыведения препарата зависит от кажущегося объема распределения препарата [189]. Для препаратов с относительно малыми значениями кажущегося объема распределения ($V < 0.25$ л/кг) время полувыведения чувствительно к изменениям степени связывания, уменьшение степени связывания приводит к снижению их времени полувыведения. Время полувыведения для препаратов с $V > 0.5$ л/кг практически не зависит от степени их связывания белками плазмы.

Следующие ФК-соотношения демонстрируют влияние показателей связывания на основные ФК-процессы (выведение и распределение). Эти соотношения помогают описать возможные изменения ФК-параметров, обусловленные наличием у пациента заболеваний печени или почек, приводящих к нарушениям процесса связывания. Так, кажущийся объем распределения препарата (V) может быть выражен через объем плазмы (V_p) и внесосудистого пространства (плюс объем эритроцитов) (V_t) [213]:

$$V = V_p + V_t \frac{f_p}{f_t}, \quad (2.20)$$

где f_p — фракция несвязанного препарата в плазме, f_t — несвязанная фракция в тканях. Это выражение означает, что объем распределения является функцией способности препарата связываться белками плазмы и в тканях. Таким образом, это соотношение может объяснить изменения в распределении препарата при различных патологических состояниях (гипоальбуминемия или уремия), влияющих на степень связывания. Так, рост f_p (соответствующий снижению степени связывания белками плазмы) должен приводить к увеличению кажущегося объема распределения препарата, если связывание в тканях (f_t) остается неизменным. Подобные изменения часто наблюдаются, примером может быть распределение фенитоина при уремии. В некоторых случаях могут нарушаться сразу оба процесса связывания, что происходит, например, при приеме дигоксина пациентами с уремией. Обычно в случае дигоксина рост величины f_t оказывается более значительным по сравнению с ростом фракции f_p , что также приводит к

уменьшению кажущегося объема распределения этого препарата [328].

Общий системный клиренс также может зависеть от степени связывания препарата белками крови. Общий клиренс, или объем крови, очищающийся от препарата за единицу времени (Cl), может быть представлен в виде суммы клиренса препарата различными органами, участвующими в процессе элиминации препарата, например, печеночного клиренса (Cl_R) и почечного выведения неизменного препарата (Cl_U), если другие пути элиминации не имеют существенного значения.

Рассмотрим процесс биотрансформации в печени с точки зрения ФК-моделирования. Некоторые модели для описания печеночного клиренса приведены в Приложении. Наиболее распространенной в так называемой физиологической ФК является следующая модель печеночного клиренса [449]. В этой модели выражение для печеночного клиренса основывается на ряде положений: препарат доставляется к печени по воротной вене и печеночной артерии, а покидает орган по печеночной вене. Печень можно представить как «хорошо смешивающий» орган, тогда можно считать, что средняя концентрация свободного препарата в печени равна концентрации его свободной фракции в оттекающей венозной крови печени. Из плазмы посредством диффузии препарат достигает внутриклеточных ферментов. Предполагается, что концентрация свободной фракции препарата в плазме находится в равновесии со свободной фракцией препарата в ткани, доступной для ферментов. При этих упрощающих допущениях три основных параметра определяют процесс выведения препарата печеночным путем: 1) Q — печеночный кровоток, который отражает транспорт, или доставку, препарата к органу; 2) степень связывания, представленная в формуле коэффициентом f_p , — фракция несвязанного препарата в плазме, которая характеризует доступ препарата к печеночным ферментам; 3) так называемая способность ферментов печени метаболизировать препарат, доставленный кровотоком, не зависящая от кровотока и от степени связывания, — Cl' (intrinsic clearance). Выражение для печеночного клиренса (Cl_p), представляющего собой кажущийся объем крови, очищающийся от лекарственного препарата с помощью биотрансформации в печени в единицу времени, может быть представлено в виде [449]:

$$Cl_p = \frac{Q \cdot f_p \cdot Cl'}{Q + f_p \cdot Cl'}, \quad (2.21)$$

Величины Q , Cl_p , Cl' имеют размерность потока или объема в единицу времени. Если процесс биотрансформации описывается уравнением Михаэлиса—Ментен, то при концентрациях препарата намного меньших, чем параметр K_m ,

$$Cl' = \frac{V_{max}}{K_m}. \quad (2.22)$$

Предельное значение печеночного клиренса равно объему крови, достигающей орган в единицу вре-

мени, т.е. печеночному кровотоку. Поэтому печеночный клиренс препарата обычно сравнивают с величиной кровотока с помощью специального параметра. Степень экстракции препарата оценивается коэффициентом, который называется **отношением, или индексом, печеночной экстракции** (E_H), равным отношению печеночного клиренса к печеночному кровотоку. Минимальное значение E_H равно нулю для препаратов, которые не являются объектами биотрансформации в печени, а максимальное значение равно 1, когда печеночный клиренс равен кровотоку печени. Так, если величина $f_p \cdot Cl'$ намного меньше, чем Q , все члены уравнения, зависящие от печеночного кровотока, сокращаются, и печеночный клиренс равен $f_p \cdot Cl'$ (характерно для большинства применяемых в клинической практике антиконвульсантов). В этом случае печеночный клиренс не зависит от параметров печеночного кровотока, а во многом определяется величиной свободной фракции препарата в крови. Однако влияние степени связывания на печеночный клиренс препаратов более сложное и, как показывают экспериментальные данные, зависит от значения метаболической способности Cl' [474]. Для препаратов с низкими значениями Cl' таких, например, как варфарин, значения Cl_H и E_H линейно зависят от значений f_p (этот феномен был назван «ограниченный клиренс»). Для препаратов с высокими значениями Cl' (например, пропранолола) значение E_H стремится к единице, а Cl_H соответственно, к значению печеночного кровотока с ростом значений f_p (неограниченный клиренс). Фенитоин, для которого характерны средние значения Cl' , занимает промежуточное положение.

Для некоторых препаратов процессы биотрансформации в печени могут ускоряться при нарушениях функции почек [84,89,208,450,510]. Этот механизм еще не изучен детально. Однако известно, что препараты с низкой печеночной экстракцией и высокой степенью связывания белками плазмы (например, многие ПП) чувствительны к изменениям связывания и могут подвергаться биотрансформации с более высокой скоростью при заболеваниях почек из-за снижения степени связывания. При этом растущая свободная фракция увеличивает клиренс и объем распределения препарата.

Модельному описанию процесса печеночного метаболизма и вопросам идентификации модельных параметров этого процесса посвящено достаточно много работ. Так, клиническая значимость различных математических моделей печеночного метаболизма и их различия с точки зрения прогнозирования *in vivo* значений печеночного клиренса по его оценкам в *in vitro* исследованиях на моделях перфузированной печени, анализа факторов, влияющих на печеночный метаболизм, а также наличия эффекта первого прохождения через печень подробно рассмотрена в обзорной работе [371]. А в работе [412] предложена модифицированная двухкамерная модель для описания энтерогепатической циркуляции. Десять параметров такой модели удалось идентифицировать по результатам многократных измерений уровня препарата в центральной камере (16-18 измерений у каждого пациен-

та) после внутривенной инфузии и перорального приема. Подробно эта модель рассмотрена нами в Приложении. Детальный анализ кинетики Михаэлиса—Ментен, часто используемой при моделировании нелинейного процесса образования метаболитов в печени, сравнение этой модели с описанием процесса печеночного метаболизма кинетикой первого порядка или комбинацией этих двух способов даны в работе [123].

При описании процесса абсорбции основные составляющие процесса печеночной элиминации также входят в уравнение для моделирования эффекта первого прохождения препарата через печень:

$$F^* = 1 - \frac{f_p \cdot Cl'}{Q} \quad (2.23)$$

Почечную составляющую общего клиренса также можно детализировать с точки зрения участвующих физиологических процессов. Почечный клиренс (Cl_R) можно представить как уравнение:

$$Cl_R = (Cl_{RF} + Cl_{RS}) \cdot (1 - FR) \quad (2.24)$$

где Cl_{RF} — клиренс посредством клубочковой фильтрации, Cl_{RS} — клиренс путем почечной секреции, FR — фракция препарата, вернувшаяся в кровоток в результате реабсорбции. Составляющая клиренса Cl_{RF} является функцией степени связывания препарата в крови (f_p) и скорости клубочковой фильтрации (GFR):

$$Cl_{RF} = f_p \cdot GFR \quad (2.25)$$

GFR оценивается обычно измерением клиренса креатинина.

Другая составляющая клиренса Cl_{RS} может быть выражена через почечный кровоток (RBF) и клиренс путем секреции свободной фракции препарата (Cl_I):

$$Cl_{RS} = \frac{RBF \cdot f_p \cdot Cl_I}{RBF + f_p \cdot Cl_I} \quad (2.26)$$

Таким образом, видно, что почечный клиренс может определяться почечным кровотоком (blood flow rate-limited), когда $RBF \ll f_p \cdot Cl_I$ и зависеть от степени связывания (capacity-limited binding) при $RBF \gg f_p \cdot Cl_I$ [208,328].

Итак, почечный клиренс зависит от баланса трех процессов. Если преобладает процесс реабсорбции, клиренс стремится к нулю, если преобладает процесс секреции, почечный клиренс стремится к максимальному значению, задаваемому почечным кровотоком. Механизмы почечного клиренса могут распознаваться из его конкретных значений. Скорость клубочковой фильтрации у здоровых взрослых добровольцев оценивалась как 130 мл/мин, и значение клиренса — ниже 130 мл/мин (даже с учетом процесса связывания) — указывает на наличие реабсорбции. При значении клиренса больше 130 мл/мин можно говорить об активной секреции. Однако некорректно считать, что значения почечного клиренса порядка 130 мл/мин говорят только о процессе клубочковой фильтрации, поскольку, возможно, процессы реаб-

сорбции и секретиции вносят противоположные вклады в общую оценку.

По способам выведения лекарственные препараты могут классифицироваться следующим образом: тип А — выводятся неизменными в основном почечным путем; тип Б — выводятся в основном непочечными путями; тип В — комбинированный способ выведения. Упрощенно скорость элиминации препарата можно выразить следующим соотношением:

$$K_{el} = K_{inter} + K_{slope} \cdot Cl_{Cr}, \quad (2.27)$$

которое связывает константу скорости элиминации K_{el} и клиренс креатинина Cl_{Cr} , коэффициент такой линейной связи K_{slope} оценивает скоростной параметр почечного пути выведения, K_{inter} — константа скорости элиминации непочечными путями. Уравнение такого вида используется и авторами программного обеспечения USC*PACK для моделирования процесса выведения препарата.

2.1.5. Перфузионные модели

Математические модели фармакокинетики различаются по степени учета анатомии и физиологии при выборе их структуры и параметров. Так, выделяют класс эмпирических моделей, которые являются математической формой описания профиля ФК-кривой, например, классическое представление в виде суммы экспонент [236]. Все рассмотренные до сих пор линейные и нелинейные традиционные компартментные модели ФК характеризуются одной общей чертой: выбор структуры и значения ФК-параметров определяются путем анализа кинетики препарата в тест-ткани. При этом, как мы уже подчеркивали, ни скоростные константы, ни камеры таких моделей не имеют физиологического смысла. Однако эти модели уже не являются эмпирическими в полном смысле, поскольку они позволяют оценить всасывание, распределение и выведение препарата.

Несмотря на относительную простоту однокамерной или двухкамерной моделей ФК, они адекватно описывают всасывание, распределение и выведение достаточно большого числа лекарственных препаратов и могут широко использоваться на практике. Но эти модели оказываются неприменимыми во многих ситуациях, например, если препарат быстро метаболизируется в ЖКТ, печени и легких (органы первого прохождения) или в ситуации, когда препарат возвращается в ЖКТ в результате обратной диффузии из крови или путем билиарной экскреции [412]. Кроме того, простейшие модели не могут применяться для адекватного описания фармакокинетики метаболитов, которые быстро выводятся различными органами. С помощью простейших моделей невозможно также описать физиологические системы со значительными различиями в создаваемых в органах и тканях концентрациях. В этих ситуациях необходимо рассматривать перфузионные модели. Иногда удается комбинировать простоту описания ФК трехкамерной моделью с дополнительными возможностями физиологического подхода [51,212].

Перфузионные модели являются физиологически обоснованными, при этом организм моделируется как совокупность анатомических камер, связанных системой кровообращения. Включение в модель параметров, характеризующих процесс связывания, становится первым шагом на пути перехода к физиологическим моделям ФК. Перфузионные модели основаны на представлении о пропорциональности между скоростью обратимого переноса между кровью и тканями и интенсивностью кровоснабжения последних. Такой подход позволяет придать камерам реальное физиологическое содержание и ввести параметры, характеризующие процессы распределения препарата в крови и органах на основе физиологической и биохимической информации (рис. 2.4).

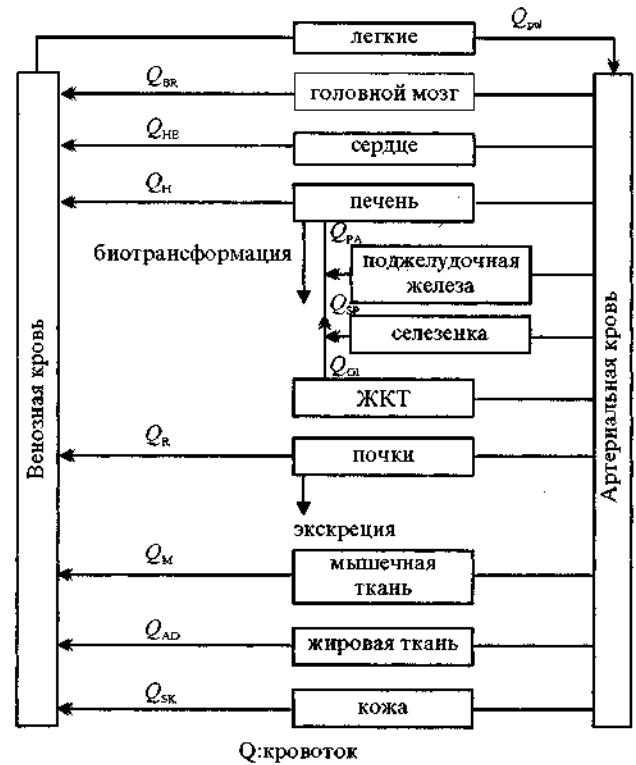


Рис. 2.4. Схема перфузионной ФК-модели [455].

Общий подход к построению таких моделей предполагает описание фармакокинетики лекарств в терминах физиологии, анатомии и биохимии. Процессы, происходящие в каждом органе, ткани или группе связанных тканей, описываются с помощью таких параметров, как соответствующий объем, показатель перфузии, проницаемости мембран, связывания препарата в крови и тканях и любого процесса выведения.

Базовым уравнением, используемым для описания распределения препарата в тканях, является следующее:

$$V_T \cdot \frac{dC_T}{dt} = Q_T C_{in} - Q_T C_{out}, \quad (2.28)$$

где V_T — объем тканей, C_T — средняя концентрация препарата в тканях и Q_T — кровоток органа; C_{in} и

C_{out} — концентрации препарата на входе и выходе из органа. Объемы и показатели скорости кровотока могут быть измерены экспериментально, хотя чаще используются средние данные литературы.

Для схемы на рис. 2.5 может быть записана следующая система уравнений (2.29):

$$V_A \frac{dC_A}{dt} = \left(\frac{C_{pul}}{K_{pu_{pul}}} - C_A \right) \cdot Q_{pul}$$

для артериальной крови;

$$V_V \frac{dC_V}{dt} = \frac{C_{BR} Q_{BR}}{K_{p_{BR}}} + \frac{C_{HE} Q_{HE}}{K_{p_{HE}}} + \frac{C_H Q_H}{K_{p_H}} + \frac{C_R Q_R}{K_{p_R}} + \frac{C_M Q_M}{K_{p_M}} + \frac{C_{SK} Q_{SK}}{K_{p_{SK}}} + \frac{C_{AD} Q_{AD}}{K_{p_{AD}}} + I(t)$$

для венозной крови;

$$V_{pul} \frac{dC_{pul}}{dt} = \left(C_V - \frac{C_{pul}}{K_{p_{pul}}} \right) \cdot Q_{pul}$$

для легких;

$$V_H \frac{dC_H}{dt} = (Q_H - Q_{GI} - Q_{PA} - Q_{SP}) \cdot C_A + \frac{C_{GI} Q_{GI}}{K_{p_{GI}}} + \frac{C_{SP} Q_{SP}}{K_{p_{SP}}} + \frac{C_{PA} Q_{PA}}{K_{p_{PA}}} - \frac{C_H Q_H}{K_{p_H}} - Cl_{uH} \frac{C_H}{K_{p_H}}$$

для печени;

$$V_R \frac{dC_R}{dt} = \left(C_A - \frac{C_R}{K_{p_R}} \right) \cdot Q_R - Cl_{uR} \frac{C_R}{K_{p_R}}$$

для почек;

$$V_T \frac{dC_T}{dt} = \left(C_A - \frac{C_T}{K_{p_T}} \right) \cdot Q_T$$

для любого неэлиминирующего органа или тканей; где $Cl_{u_{R,H}}$ — почечный (R) или печеночный (H) клиренс несвязанной фракции (мл/мин/кг); K_{pu_T} — равновесное отношение несвязанных концентраций препарата в ткани (T) к его уровню в плазме для данного органа; K_{p_T} — равновесное отношение концентраций препарата в ткани (T) к его уровню в плазме для данного органа; V_T — объем соответствующего органа (мл); C — концентрация препарата в соответствующем органе или ткани (мг/л); Q — показатель скорости кровотока через соответствующий орган (мл/мин/кг); $I(t)$ — функция внутривенного введения.

Ткани могут рассматриваться в модели состоящими из трех хорошо смешивающихся фаз (подкомпарментов): сосудистая часть, через которую орган снабжается кровью; межклеточное пространство и клеточное пространство ткани (рис. 2.5). Препарат проходит через стенки капилляров и диффундирует в межклеточное пространство. Затем он проходит через клеточные мембраны и проникает из межклеточного пространства в клетки ткани. Чтобы моделировать весь этот процесс, уравнение (2.28) должно быть записано для каждой фазы и дополнено членами, отражающими или пассивный, или активный транспорт через стенки капилляров и клеточные мембраны. Моделируемые процессы (перенос препарата между ком-

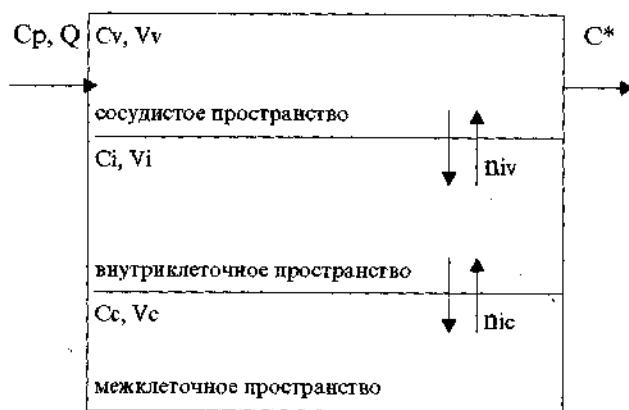


Рис. 2.5. Схематичное изображение органа при физиологическом моделировании. C^* — свободная фракция препарата, p — поток через капилляры или клеточные мембраны, C_p — концентрация препарата в плазме.

партментами и подкомпартаментами, биотрансформация и экскреция препарата, связывание) могут описываться кинетикой первого порядка или нелинейной кинетикой Михаэлиса—Ментен. Понятно, что такая модель становится слишком сложной и часто структурно неидентифицируемой.

Выведение препарата печенью или почками в рамках такого подхода описывается в терминах клиренса, как было показано выше. В такой модели появляется возможность учесть любые отклонения, вызываемые различными заболеваниями, в кровотоке печени, процессах связывания протеинами, фармакокинетике.

Такой подход имеет ряд серьезных ограничений. Во-первых, необходимо большое количество данных для верификации модели, и часто эти данные недоступны, особенно значения у людей. Конечно, некоторые значения параметров могут быть получены из опытов *in vitro* или из экспериментов на лабораторных животных. В некоторых случаях константы связывания «ткани—плазма» измеряются экспериментально после длительной постоянной инфузии препарата. В других случаях константы связывания и коэффициенты пассивной диффузии определяются соответственно по прошествии или достаточно большого, или короткого промежутка наблюдения после болюсного введения препарата [207]. Параметры, полученные таким образом, должны быть скорректированы для *in vivo* исследований поведения препарата в организме человека, что само по себе является достаточно трудной задачей [207,455]. Если невозможно выявить корреляцию *in vivo* и *in vitro* результатов, эти параметры идентифицируются модельным способом по измерениям концентрации препарата в тест-тканях. После определения всех входящих в физиологическую модель параметров может быть решена прямая задача моделирования — генерация профилей изменения концентрации препарата во времени для всех рассматриваемых в модели анатомических структур.

Для упрощения физиологических моделей используется, например, информация об особенностях

распределения препарата в организме. Так, об одних препаратах известно, что их накопление происходит лишь в нескольких органах-мишенях. Другие являются специфически токсичными лишь для некоторых органов, например, противоопухолевые препараты. Несмотря на возможные упрощения, на практике перфузионные модели применяются в основном для описания ФК-экспериментов на лабораторных животных. Их ограниченное применение для описания ФК в организме человека объясняется невозможностью получения измерительной информации.

В работе [455] приведены значения параметров $K_{pi,r}$ для основных органов и тканей организма, параметров процесса связывания и процесса выведения препарата для таких основных антиконвульсантов, как фенитоин, вальпроевая кислота, фенобарбитал. Там же приведены основные уравнения перфузионной модели, применяемой для моделирования поведения этих препаратов, а кривая изменения концентрации препарата в крови, полученная с помощью численного моделирования, сравнивается с реальными измерениями у людей. Для фенобарбитала и фенитоина модельные кривые достаточно точно описывали форму реально измеренных кривых. Некоторые расхождения были отмечены при описании процесса выведения вальпроата (после 12 ч наблюдения). Это, возможно, объясняется определенным завышением значения константы скорости его биотрансформации при пересчете значений, полученных у лабораторных животных по формуле [455]:

$$Cl_{human} = 0.130(Cl_{rat})^{0.953}$$

Кроме того, если какой-то параметр имеет значительную межиндивидуальную вариабельность, оценка его значения для человека на основе лабораторных экспериментов не может быть достаточно точной.

Наиболее полная физиологическая модель для описания поведения фенобарбитала была представлена в работе [261]. Авторы разработали 11-камерную модель, включающую легкие, венозную и артериальную кровь, печень, мозг, сердце, ЖКТ, почки, мышечную ткань, кожу, жировую ткань в качестве анатомических компартментов. Коэффициенты связывания, константы метаболизма Михаэлиса—Ментен и другие физиологические параметры модели были определены *in vitro* и скорректированы для *in vivo* исследований. Авторы отмечали, что использование таких скорректированных данных для равновесных отношений концентраций препарата в ткани к его уровню в плазме не приводило к хорошему согласию модельных и измеренных кривых. Однако использование значений, полученных из *in vivo* тестов, улучшило точность аппроксимации.

2.1.6. Основные математические задачи ФК-моделирования и методы их решения

Все приведенные выше параметры фармакокинетики и методы расчета относились, в основном, к так называемому модельному способу анализа ФК-данных. Независимо от распределения препарата, по-

рядка и характера кинетических процессов его поведения в организме, в общем виде ФК-модель может быть представлена как система дифференциальных уравнений, записанная на основе баланса масс (скорость изменения количества препарата в камере модели равна разности между скоростью поступления в нее и скорости выведения из нее препарата). В общем виде такая система дифференциальных уравнений, описывающая кинетику лекарственного препарата в организме, может быть записана так:

$$\dot{X} = F(X, \theta, U, t), \quad X(0) = X_0, \quad (2.30)$$

где θ — вектор параметров размерности m , $U(t)$ — вход модели, задающие способы введения препарата, $X(t)$ — вектор переменных модели размерности p (обычно количества препарата в камерах модели). В соответствии с тем, приближается ли конкретный процесс линейной или нелинейной кинетикой, соответствующий параметр модели (θ) или является константой, или зависит, например, от времени или концентрации.

Модель кинетики дополняется системой уравнений регистрации, или измерений. Наблюдениями в ФК/ФД-задачах являются измерения концентрации препарата в тест-тканях или измерения показателей эффектов, т.е. чаще всего представляют собой линейные функции переменных модели $X(t)$. Наблюдения, или измерения, обычно сопровождаются ошибками. Поэтому результаты измерений можно представить в виде суммы их модельных значений (Z) и системного шума:

$$Y(t) = Z(X(t), \theta) + \varepsilon(t), \quad (2.31)$$

где $\varepsilon(t)$ — ошибка, или системный шум. Обычно в задачах фармакокинетики делаются следующие предположения о характере шума: ошибка в каждой точке N измерений (t_j) имеет нормальное распределение с нулевым математическим ожиданием и дисперсией σ_j^2 ; $\varepsilon(t_i)$ и $\varepsilon(t_j)$ независимы для $i \neq j$; тогда все элементы ковариационной матрицы ($N \times N$) равны нулю, кроме диагональных, равных дисперсии ошибки соответствующего измерения σ_i^2 , $i=1, \dots, N$.

Составляющими общего системного шума в задачах ФК/ФД-моделирования могут быть [282]: погрешность измерений концентрации препарата и показателей эффекта, ошибки в приготовлении доз и временные неточности в их получении пациентом, ошибки в записи моментов времени взятия проб крови. Выбранная ФК/ФД-модель является лишь упрощенным описанием сложного процесса кинетики препарата, и некоторые неточности такого приближенного описания ФК становятся частью системного шума. Случайные колебания значений ФК-параметров пациента во времени также вносят вклад в общую ошибку.

Применяемые в настоящее время методы идентификации параметров ФК/ФД-модели в той или иной форме учитывают одну из основных составляющих ошибки — погрешность измерения концентра-

ции препарата в тест-ткани. Например, в программе USC*PACK стандартные отклонения погрешности таких измерений (SD) могут быть заданы с помощью полинома третьей степени от значений соответствующей концентрации C [278]:

$$SD = p_0 + p_1 \cdot C + p_2 \cdot C^2 + p_3 \cdot C^3 \quad (2.32)$$

Коэффициенты полинома (p) оцениваются по калибровочным кривым для каждого конкретного препарата в каждой конкретной лаборатории. Для точного определения коэффициентов, определяющих полином, повторные измерения эталонных концентраций должны проводиться во всем диапазоне ее возможных значений в организме для данного лекарственного препарата. График типичной кривой зависимости среднего квадратичного отклонения от концентрации представлен на рис. 2.6. Обычно стандартное отклонение ошибки измерений возрастает при низких и высоких концентрациях препарата. В следующих разделах мы покажем, что величина, обратная дисперсии ошибки каждого измерения концентрации, может быть использована при идентификации параметров модели как вес, или как мера доверия соответствующему измерению.

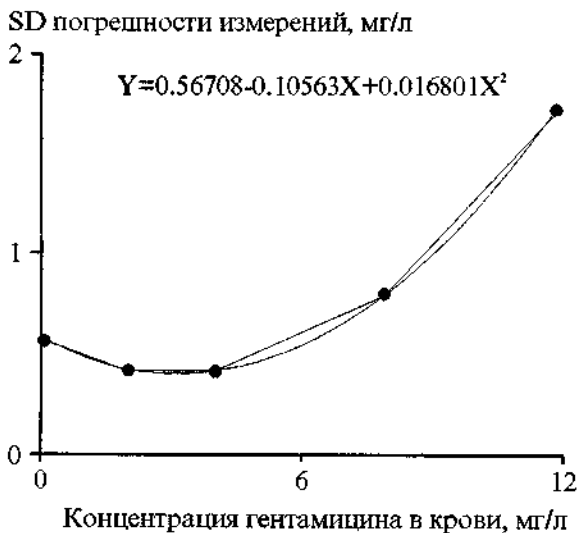


Рис. 2.6. Общий вид зависимости среднего квадратичного отклонения ошибки измерений от соответствующего значения измеряемой концентрации, построенный по результатам многократных измерений эталонной концентрации при расчете калибровочных кривых.

При расчете коэффициентов полинома, моделирующего погрешность измерений, важно, чтобы многократные измерения эталонных концентраций относились ко всему рабочему диапазону возможных значений концентраций препарата в тест-ткани (низкие, средние и высокие значения). Идентифицировав коэффициенты полинома, можно затем по измеренному в ходе ФК-исследования значению концентрации получить (2.32) соответствующую оценку стандартного отклонения ошибки этого измерения. При таком подходе нужно быть уверенным, что

выбранный рабочий диапазон включает все значимые концентрации препарата, которые могут встретиться в ходе исследования. Некоторое занижение верхней границы такого диапазона, скорее всего, приведет к значительным ошибкам в последующей оценке стандартного отклонения погрешности измерений непредусмотренных высоких значений концентрации. Внимательно нужно относиться и к оценке коэффициента полинома p_0 , моделирующего погрешность значений концентрации, близких к нулю. В отличие от токсикологии, для прикладной ФК характерен особый подход к проблеме нижнего предела детектируемости. Различия в подходах объясняются в основном тем, что обычно в токсикологии наиболее важная информация заключается в самом измерении концентрации, а главный вопрос — присутствует ли вещество в организме. При проведении процедуры ТЛМ и индивидуализации дозирования обычно известно, что препарат находится в организме, кроме того, известна полученная пациентом доза (дозы) препарата и промежуток времени между ее (их) получением и соответствующим измерением концентрации. А значит, важно как можно точнее знать само значение измеряемой концентрации препарата, а не то, что оно меньше минимально детектируемого уровня. Нижний предел детектируемости рассматривается при таком подходе лишь как относительная величина, объясняемая современным уровнем развития аналитических методов измерений. Таким образом, для исследований прикладной фармакокинетики нам нужно определить как можно точнее, сколько препарата присутствует в организме в момент измерения.

Надо заметить, что для одного и того же препарата значения коэффициентов полинома погрешности измерений концентрации обычно различаются в разных ФК-лабораториях. В программном обеспечении USC*PACK при расчетах популяционных моделей предусмотрена возможность комбинирования ФК-данных, полученных в различных лабораториях. Каждому файлу данных, относящихся к определенному пациенту, можно поставить в соответствие набор значений коэффициентов полинома, специфических для проводившей эти измерения лаборатории. Таким образом, удастся учесть в ходе ФК-моделирования межлабораторные различия точности измерений концентрации препарата.

Таким образом, модельный подход состоит в: 1) выборе подходящей модели для описания кинетики изучаемого препарата в организме; 2) последующем решении одной из двух возможных математических задач моделирования: прямой или обратной.

По сложившейся терминологии к **прямым задачам моделирования** относят задачи, ориентированные по ходу причинно-следственной связи, т.е. задачи получения неизвестных следствий заданных причин. В нашем случае — получения значений переменных выхода, моделирующих изменение концентрации во времени в камерах модели, по известным значениям ее параметров, заданной схеме эксперимента и заданным значениям модельных входов. Таким образом,

зная набор ФК/ФД-параметров выбранной модели, можно рассчитать и визуализировать профили изменения концентрации препарата во всех камерах выбранной модели.

Обратными задачами являются задачи, связанные с обращением причинно-следственной связи, т.е. задачи определения неизвестных причин известных следствий. Такие задачи возникают обычно как задачи интерпретации тех или иных наблюдений или как задачи восстановления внутреннего состояния объекта по его внешним проявлениям. В нашем случае это задачи идентификации индивидуальных неизвестных параметров ФК/ФД-модели по результатам измерения концентрации изучаемого препарата и/или его метаболита в тест-камерах.

Обозначим через $Y(t)$ набор реальных кривых, измеренных у данного больного, чаще всего концентрации препарата в крови или экскреторных камерах. Сопоставляя измерения $Y(t)$ и модель $Z(\theta, t)$, можно судить о том, насколько точно ФК/ФД-модель аппроксимирует исследуемый процесс при определенных значениях параметров. Очевидно, что существует такой набор неизвестных параметров θ^* , при котором модель $Z(\theta^*, t)$ описывает реальные кривые $Y(t)$ наилучшим образом.

Прямая задача решается аналитически, если для некоторых ФК-моделей удастся получить уравнения, описывающие процесс изменения концентрации препарата в камерах модели, или численным интегрированием модельной системы дифференциальных уравнений (например, методом Рунге—Кутты).

Рассмотрим основные методы решения обратной задачи — идентификации параметров модели по измерениям концентрации препарата в тест-ткани.

2.1.7 Основные модельные методы оценки ФК-параметров

Для идентификации параметров нелинейных систем в настоящее время известны различные процедуры, накоплен значительный практический опыт [144]. В некоторых случаях при определенных допущениях удастся упростить первоначальную систему дифференциальных уравнений ФК/ФД-модели и представить ее решение в виде аналитических формул, как это было сделано, например, для однокамерной и двухкамерной моделей с всасыванием. Другим способом является получение оценок неизвестных параметров модели в рамках теории оптимизации с использованием алгоритмов нелинейного программирования [1, 11, 13, 35, 166, 173].

Как было показано выше, для некоторых случаев достаточно простых линейных ФК-моделей, когда аналитическое решение представляет собой сумму экспонент (обычно не больше трех), применим метод **линейной регрессии**. Измерения концентрации препарата в тест-ткани наносятся на график в координатах $\ln C-t$; отрезки прямых, наилучшим образом приближающие реальные данные, определяют параметры исходной кривой концентрации при ее разложении на сумму экспонент. Если число экспонент боль-

ше одной (например, однокамерная модель с всасыванием или двухкамерная модель), применяется метод последовательного логарифмирования. Точки, относящиеся к конечным участкам исходной кривой, линеаризуют в координатах $\ln C-t$ для оценки параметров соответствующей экспоненты аналогично оценке параметров элиминации при использовании однокамерной модели. Далее полученный экспоненциальный член вычитают из исходной кривой концентрации, а для точек на начальных участках полученной кривой повторяют процесс линеаризации в координатах $\ln C-t$ и получают оценки параметров следующего экспоненциального члена.

Рассмотрим этот графический метод в случаях, когда необходимо по имеющимся измерениям концентрации препарата в тест-ткани, например, в крови, оценить параметры двух экспонент. Эти случаи относятся к описанию ФК-данных линейной однокамерной моделью с всасыванием и двухкамерной моделью при внутривенном введении препарата, которые математически можно выразить в форме следующих зависимостей изменения концентрации препарата в центральной камере модели от времени соответственно:

$$C_1(t) = B (\exp \{-k_{el} \cdot t\} - \exp \{-k_{abs} \cdot t\}), \quad (2.33)$$

$$C_1(t) = A_1 \exp \{-\alpha \cdot t\} + A_2 \exp \{-\beta \cdot t\}.$$

Схематично для этих случаев процесс графического анализа данных представлен на рис. 2.7, а и б.

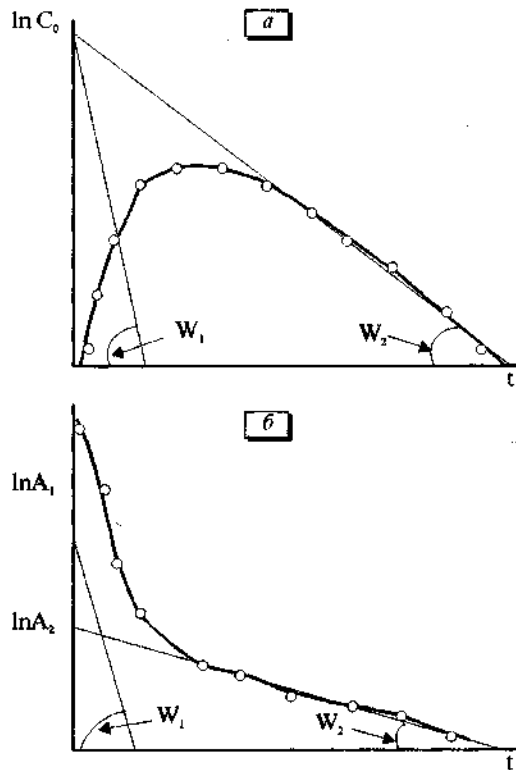


Рис. 2.7. Схематичное представление процедуры последовательного графического анализа ФК-данных на основе линейной однокамерной модели с всасыванием (а) и на основе двухкамерной модели (б).

При условии $K_{abs} \gg K_{el}$ и $\alpha \gg \beta$ можно считать, что снижение концентрации препарата на конечном участке ФК-кривой приближенно аппроксимируется следующими моноэкспоненциальными функциями соответственно:

$$\begin{aligned} C_1(t) &\approx B \exp\{k_{el} \cdot t\}, \\ C_1(t) &\approx A_2 \exp\{-\beta \cdot t\}. \end{aligned} \quad (2.34)$$

То есть измерения концентрации, относящиеся к конечным участкам кривых, можно обычным методом линеаризовать в координатах $\ln C-t$. Отрезок, отсекаемый графиком зависимости $\ln C_1-t$ на оси ординат, равен соответственно $\ln B$ или $\ln A_2$, а тангенс угла наклона прямой к оси абсцисс (W_2) равен K_{el} или β . При этом, например, коэффициент B зависит и от константы скорости всасывания, и от константы скорости элиминации, а также от значения кажущегося объема распределения препарата и от части дозы препарата, достигающей сосудистого русла. На следующем этапе анализа найденные значения параметров подставляют в исходное уравнение (2.33), моделирующее ФК-кривую. Далее для точек, относящихся к начальным участкам ФК-кривых, на основе имеющихся измерений $C_1(t)$ и соответствующих модельных оценок вычисляют разности, задаваемые правыми частями следующих уравнений:

$$B \exp\{-k_{abs} \cdot t\} = B \exp\{-k_{el} t\} - C_1(t), \quad (2.35)$$

$$A_1 \exp\{-\alpha \cdot t\} = C_1(t) - A_2 \exp\{-\beta \cdot t\}.$$

Полученные наборы разностей снова линеаризуют в координатах $\ln C-t$, что позволяет известным способом оценить графически параметры следующего экспоненциального члена исходного уравнения: K_{abs} или A_1 и α .

Однако такой простой метод имеет ряд существенных недостатков. Так, измерения концентрации должны относиться к одному и тому же интервалу дозирования. Измерений должно быть достаточно для определения параметров, относящихся ко всем выбранным фазам (экспоненциальным членам) кривой концентрации. Кроме того, последовательно выделяя на ФК-кривой различные участки для оценки параметров каждой фазы кинетики препарата, надо быть уверенным, что влияние всех остальных фаз в этот период времени пренебрежительно мало. Однако это не всегда так, поскольку процессы всасывания, распределения и элиминации обычно протекают параллельно, а константы скорости этих процессов могут оказаться близкими по значениям. Нужно также учитывать возможность неоднозначной интерпретации ФК-данных, если заранее неизвестно соотношение между величинами констант скорости каждого процесса. Обычно предполагаются следующие соотношения скоростных констант $K_{abs} \gg \alpha \gg \beta$ или $\alpha \gg K_{abs} \gg \beta$. Однако процесс всасывания препарата может происходить медленнее, чем процесс элиминации, если препарат быстро биотрансформируется или выводится из организма, а также если препарат плохо растворяется или вводится в лекарственной форме с медленным высвобождением. В этих случаях параметры, оцененные в результате линеаризации в координатах

$\ln C-t$ конечного участка ФК-кривой, построенной после перорального введения препарата, характеризуют скорее процесс всасывания, чем процесс элиминации препарата.

Наиболее простой случай применения этого метода анализа относится к описанию ФК-данных, полученных после внутривенного введения практически мгновенно распределяющегося в организме препарата, однокамерной линейной моделью. Но даже в этом случае метод не свободен от ряда существенных ограничений: измерения должны относиться к одному и тому же интервалу дозирования и должны быть получены после завершения фазы распределения препарата. К общим недостаткам метода также нужно отнести лежащее в его основе предположение о том, что ошибка модели составляет определенный постоянный процент измеряемой концентрации. Получается, что чем меньше концентрации, тем более точным предполагается ее измеренное значение. В случае, когда реальная погрешность измерений нарушает это предположение (а это происходит практически всегда), метод линейной регрессии значительно переоценивает степень доверия измерениям низких концентраций. Кроме того, такой подход полностью игнорирует информацию о поведении препарата в организме других пациентов, т.е. о популяционной фармакокинетике.

В рамках представленного метода линейной регрессии возникла задача определения параметров линейной функции по логарифмам измерений концентрации. Эту задачу можно было решать графически, проводя по точкам в системе координат $\ln C-t$ прямую, наилучшим образом приближающую имеющиеся данные. Но более точным является метод **наименьших квадратов**, в рамках которого параметры модели определяются из условия минимума функционала качества приближения (сумма квадратов отклонений) реальных и модельных значений (рис. 2.8).

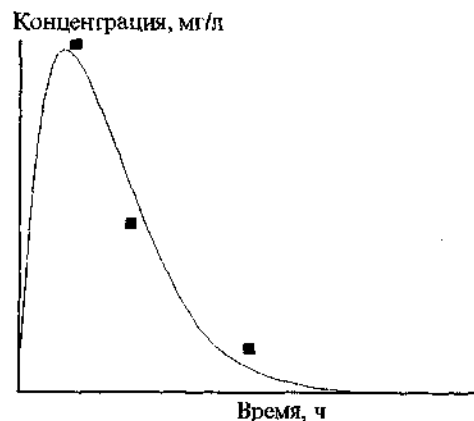


Рис. 2.8. Решение обратной задачи моделирования. По нескольким измерениям уровней препарата в крови методом нелинейной регрессии были идентифицированы индивидуальные ФК-параметры и построена модельная ФК-кривая, наилучшим образом (метод наименьших квадратов) аппроксимирующая имеющиеся измерения. Данные приближались линейной однокамерной моделью с всасыванием.

В случае линейной регрессии, когда модель имеет вид

$$C = a \cdot \exp \{-b \cdot t\},$$

(a и b — параметры модели), минимизируемый функционал может быть представлен как сумма квадратов отклонений:

$$\Phi = \sum_{i=1}^N (\ln C_i - \ln a + bt_i)^2 \rightarrow \min, \quad (2.36)$$

где N — общее число всех измерений концентрации.

Метод наименьших квадратов применим для приближения данных моделями самого общего вида: линейными и нелинейными, независимо от возможности аналитического выражения зависимости концентрации препарата в тест-ткани от времени. Идентификацию параметров ФК-модели общего вида, заданной в виде системы дифференциальных уравнений кинетики, по результатам измерений концентрации препарата в тест-ткани можно рассматривать как неявно заданную задачу **нелинейной регрессии** [15, 38, 43] (отличие от классической регрессионной задачи — неявное задание регрессионной модели, которая является общим решением кинетической системы уравнений модели (2.30–2.31)).

В качестве целевой функции выбирается мера приближения измеренных значений концентрации препарата соответствующими модельными значениями концентрации, рассчитанная на основе взвешенного метода наименьших квадратов. Тогда функционал качества приближения может быть записан в виде:

$$\Phi(\theta) = \sum_{i=1}^N \frac{(Y_i(t) - Z_i(\theta, t))^2}{\text{Var}(Y_i(t))} \rightarrow \min, \quad (2.37)$$

где N — общее число всех измерений концентрации, $\text{Var}(Y_i(t))$ — дисперсия ошибки i наблюдения (квадрат стандартного отклонения ошибки), в данном случае используется в качестве веса. Было показано [150], что такая весовая схема (предполагая нормальное распределение ошибки) позволяет оптимальным образом учитывать точность измерений в задачах ФК/ФД-моделирования как определенную меру доверия каждого из наблюдений.

Такой функционал качества приближения означает, что мы хотели бы так подобрать значения ФК-параметров модели θ , чтобы получаемые при этом модельные значения концентрации ($Z_i(\theta, t)$) наилучшим образом «приближали» реально измеренные значения ($Y_i(t)$), другими словами, чтобы сумма квадратов отклонений реальных и модельных значений концентрации была минимальной. Для простоты изложения будем считать, что погрешность измерений является определяющим фактором общей системной ошибки. Величина, обратная дисперсии ошибки каждого наблюдения, учитывает степень нашего доверия к этому измерению, т.е. данные, измеренные более точно, с меньшим значением стандартного отклонения ошибки, имеют больший вес при оценке параметров модели.

Мы сказали, что стандартное отклонение погрешности измерений может быть задано как степенная функция от значений концентрации (2.32). Такой подход позволяет учитывать реально наблюдаемую

ситуацию, например, когда погрешность измерений возрастает на низких и высоких значениях концентрации, т.е. на концах диапазона измерений. Традиционно в задачах ФК-моделирования точность измерений во всем допустимом диапазоне концентрации задавалась одним значением коэффициента вариации (CV). Как известно, коэффициент вариации представляет собой отношение стандартного отклонения к соответствующему среднему значению. Простой пример демонстрирует, что такое использование одного постоянного значения CV не означает постоянства погрешности измерений. Рассмотрим два значения концентрации 20 и 40 мг/л, каждое из которых измерено с 5% коэффициентом вариации. Пусть первое измерение имеет стандартную ошибку погрешности измерений $SD = \pm 1$ мг/л. Дисперсия погрешности этого измерения также равна 1, и единице равен вес этого измерения в записи функционала качества приближения. Пусть второе измерение имеет тот же процент ошибки. Тогда стандартное отклонение погрешности этого измерения должно быть равно $SD = \pm 2$ мг/л, дисперсия получается равной четырем, а вес — $1/4$. Таким образом, концентрация, измеренная с удвоенным значением стандартного отклонения погрешности SD , будет иметь в 4 раза меньший вес в функционале качества приближения. Значит, предполагая постоянство коэффициента вариации измерений, значение концентрации, равное 0.1 ед, например, имеет вес в 100 раз больший, чем значение концентрации 1.0 ед, и в 10 000 раз больший вес, чем значение концентрации 10.0 ед. Получается достаточно далекая от реальности весовая схема. Надо иметь в виду, что использование различных весовых схем в алгоритмах нелинейной регрессии будет приводить к различным оценкам модельных параметров. Поэтому выбор наиболее точной функции для описания реально наблюдаемой погрешности измерений концентрации препарата (или любого другого показателя) в каждой отдельной лаборатории является важной задачей ФК/ФД-моделирования.

Метод нелинейной регрессии широко применяется на практике и имеет ряд преимуществ по сравнению с линейной регрессией. Так, измерения концентраций могут проводиться в любые моменты времени независимо от достижения равновесного и стационарного распределения препарата в организме, пробы могут браться в различных интервалах дозирования, а после получения дополнительных измерений они могут быть добавлены к сделанным в более ранние сроки для улучшения точности идентификации ФК-параметров; может быть выбрана линейная или нелинейная динамическая модель любой сложности, отвечающая критериям структурной идентифицируемости (возможности идентификации ее неизвестных параметров по имеющимся наблюдениям). Кроме того, критерий качества приближения может учесть реальную погрешность измерений концентрации.

В теории оптимизации известны итерационные процедуры, например Гаусса—Ньютона или Ньютона—Рафсона, градиентный метод, а также их модификации, для получения оценок идентифицируемых

параметров модели методом наименьших квадратов [11,13,19,35,144,166]. Компьютерные программы, реализующие эти стандартные процедуры, входят в состав большого числа математических пакетов (SAS, BMDP, ADAPT II и др.). Однако ни одна оптимизационная процедура идентификации параметров не может гарантировать, что траектория поиска параметров попадет в глобальный, а не в локальный минимум критерия оптимальности. При этом получаемые значения искомым параметрам существенно зависят от начальной точки приближения, или от выбранных начальных значений. Единственной гарантией, что итерационная процедура будет сходиться к «правильным» значениям параметров, является лишь достаточная близость начального приближения к этим «правильным» значениям. Этого можно достичь, если априорно известна достаточно ограниченная область определения искомым параметрам модели [91]. Проверить, является ли найденный минимум критерия глобальным, можно, проведя процедуру идентификации параметров модели повторно, начав их поиск из различных начальных точек в пространстве параметров. Основным же недостатком такого метода является требование для идентификации M параметров выбранной модели не менее M измерений уровня препарата, поэтому он неприменим для данных ТЛМ.

Помочь в решении этой проблемы может байесовский подход. В основе этого широко применяемого в настоящее время для решения различных математических задач, в том числе в медицине и биологии [72,75,76,103,109,180,195,197,234,259,280,363,498,513], подхода лежит теорема Томаса Байеса [61]. Широко применяемый в различных областях науки и техники метод байесовского адаптивного управления заключается в привлечении дополнительной априорной информации, т.е. всей информации о моделируемом процессе, которая была собрана еще до начала анализа новой порции данных. В области ФК/ФД-моделирования одним из возможных применений байесовского подхода является использование в ходе идентификации индивидуальных параметров модели (апостериорные значения), помимо информации об измерениях концентрации у субъекта, еще и информации о значениях средних популяционных параметров (априорные значения) [284]. Применительно к задачам ФК/ФД-моделирования можно сказать, что Т.Байес количественно описал соотношение между оценками вероятностей определенных событий (в нашем случае, апостериорное распределение вероятностей значений ФК-параметров, например, клиренса или кажущегося объема распределения) на основе имеющихся измерений концентрации и их априорными оценками, сделанными до того, как препарат был введен пациенту, и данные об индивидуальной ФК и ФД стали доступны для анализа.

Байесовский функционал качества приближения, впервые введенный в ФК/ФД-приложения авторами [478], может быть записан в виде суммы двух компонент, одна из которых по-прежнему задает «близость» к реальным измерениям (аналог взвешенного метода наименьших квадратов), а другая предлагает

осуществлять поиск оптимальных значений модельных параметров вблизи их средних популяционных значений (априорная информация) (2.38):

$$\Phi = \sum_{i=1}^N \frac{(Y_i(t) - Z_i(\theta, t))^2}{\text{Var}(Y_i(t))} + \sum_{j=1}^m \frac{(\theta_{popj} - \theta_{modj})^2}{\text{Var}(\theta_{popj})} \rightarrow \min,$$

где m — число модельных параметров, θ_{pop} — популяционные средние значения параметров модели, θ_{mod} — оценки соответствующих значений идентифицируемых параметров модели, $\text{Var}(\theta)$ — дисперсии популяционных параметров. Дополнение функционала качества приближения новым членом на основе байесовского подхода приводит к тому, что неизвестные параметры ФК-модели удастся идентифицировать даже по одному-двум измерениям концентрации у субъекта. Такой функционал качества приближения используется и авторами программного обеспечения USC*PACK. Идентификационная процедура при этом основывается на предложенном в работе [382] симплекс-методе (Nelder—Mead алгоритм). Проблема попадания траектории поиска параметров модели в область локального минимума в меньшей степени характерна для итерационных процедур идентификации параметров, реализованных на основе байесовского подхода и использования априорной информации. Кроме того, такой метод позволяет учитывать ФК-информацию о поведении препарата у «похожих» субъектов, т.е. популяционную фармакокинетика. Полученный таким образом набор индивидуальных значений параметров выбранной ФК/ФД-модели часто называют индивидуальной байесовской апостериорной моделью, а сам широко применяемый к индивидуализации режимов дозирования лекарственных препаратов подход — байесовским подходом максимума апостериорной вероятности (Maximum A Posteriori Probability Bayesian approach, MAP).

Таким образом, помочь идентифицировать индивидуальные и популяционные параметры модели по ограниченному числу измерений может байесовский подход и популяционный дизайн исследования. Популяционный дизайн в таком контексте может рассматриваться как частный случай последовательного дизайна, когда дополнительные измерения (после проведения N базовых измерений) производятся для того, чтобы минимизировать выбранный критерий оптимальности эксперимента и тем самым повысить точность идентификации модели. Поскольку проводить дополнительные измерения у одного и того же пациента невозможно, популяционный дизайн предполагает проведение таких дополнительных измерений у различных субъектов, принадлежащих к данной популяции.

2.2. Некомпаратментный подход к анализу фармакокинетических данных

В последние десятилетия усилия многих специалистов в области теоретической и прикладной ФК сосредоточены на внедрении в практику принципов физиологического подхода. Физиологический подход в фармакокинетике предполагает разработку мате-

математических моделей и уравнений, базирующихся на описании анатомических структур и функций организма, таких, как кровотоки, транспорт препарата к различным органам и тканям, биотрансформация и клиренс, связывание препарата в крови и тканях и т.п. Мы показали, что математические модели, позволяющие детально описать все эти механизмы, становятся достаточно сложными и их параметры часто невозможно идентифицировать по ограниченным измерениям концентрации. Однако надо иметь в виду, что даже простейшие методы анализа и интерпретации ФК-данных должны быть физиологически обоснованы. Таким образом, основной целью практически любого ФК-исследования является оценка нескольких физиологически обоснованных ФК-параметров по измерениям концентрации препарата в тест-тканях. Во многих случаях помочь в решении этой задачи может **некомпарментный подход**, который при анализе ФК-профилей не требует для их описания специфической математической модели, а позволяет рассчитывать такие основные ФК-параметры, как системный клиренс и кажущийся объем распределения непосредственно по имеющимся наблюдениям.

Некомпарментный метод анализа ФК-данных основан на **теории статистических моментов** [208,241, 577]. Основные соотношения в рамках такого подхода аналогичны соответствующим модельным при условии, что система линейна и кинетика не зависит от времени, а элиминация происходит непосредственно из крови. Основной анализируемой информацией является ФК-профиль, или график зависимости концентрации препарата обычно в крови $C(t)$ от времени. Нулевым статистическим моментом такой кривой будет ее интеграл от начального момента времени до бесконечности, что соответствует **площади под фармакокинетической кривой** (AUC). Этот параметр используется не только для оценки биодоступности, но и, как было показано, для вычисления клиренса.

Первым моментом ФК-профиля будет отношение площади под кривой (интеграл по времени от нуля до бесконечности) зависимости $C(t) \cdot t$ от времени t к AUC. Этот момент измеряет так называемое **среднее резидентное время** (MRT). Параметр MRT оценивает, сколько времени в среднем препарат находится в организме, и является в свою очередь функцией скорости выведения препарата и его объема распределения. При внутривенном введении и быстром распределении препарата

$$MRT_{iv} = 1/k_{el}, \quad (2.39)$$

где k_{el} — константа скорости элиминации препарата.

Вторым моментом ФК-кривой является отношение площади под кривой (интеграл по времени от нуля до бесконечности) зависимости

$$C(t) \cdot (t - MRT)^2$$

от времени t к нулевому статистическому моменту AUC. Этот параметр обычно обозначается VRT, он может служить оценкой дисперсии параметра MRT.

Для вычисления площадей под соответствующими кривыми в области проведенных измерений при-

меняется численное интегрирование обычно методом трапеций. Для оценки так называемого «хвоста» интеграла, т.е. значения площади под кривой от момента времени T последнего измерения до бесконечности, применяется экстраполяция кривой $C(t)$ с помощью моноэкспоненциальной функции $a \cdot \exp(-bt)$.

Измерения концентрации должны проводиться в течение достаточно длительного интервала времени так, чтобы процесс всасывания и, желательнее, фаза распределения были завершены. Параметры a и b экстраполирующей функции находят, например, методом наименьших квадратов по последним измеренным точкам концентрации препарата в крови. Надо заметить, что точность такой экстраполяции зависит от числа и конкретного расположения этих точек. Поэтому необходимо хотя бы визуально убедиться, что выбранные для подобной экстраполяции точки (не меньше 4-5) могут быть достаточно хорошо описаны убывающей экспонентой. Необходимые для экстраполяции приближенные формулы можно записать таким образом [577]:

$$S_0 = \int_0^T C(t) dt + \frac{a}{b} \exp(-bT); \quad (2.40)$$

$$S_1 = \int_0^T tC(t) dt + \left(\frac{a}{b^2} + \frac{aT}{b} \right) \exp(-bT); \quad (2.41)$$

$$S_2 = \int_0^T t^2 C(t) dt + \left(\frac{2a}{b^3} + \frac{2aT}{b^2} + \frac{aT^2}{b} \right) \exp(-bT), \quad (2.42)$$

или, если C^* — последнее измерение концентрации в момент времени T и λ_z — константа скорости элиминации препарата, которая может быть оценена как тангенс угла наклона нисходящей ветви ФК-кривой в логарифмических координатах, предыдущие формулы примут вид [66]:

$$S_0 = \int_0^T C(t) dt + \frac{C^*}{\lambda_z}; \quad (2.43)$$

$$S_1 = \int_0^T tC(t) dt + \frac{T \cdot C^*}{\lambda_z} + \frac{C^*}{\lambda_z^2}, \quad (2.44)$$

тогда ФК-параметры могут быть оценены по следующим формулам [577]:

$$AUC = \int_0^{\infty} C(t) dt = S_0; \quad (2.45)$$

$$AUMC = S_1; \quad (2.46)$$

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} tC(t) dt}{\int_0^{\infty} C(t) dt} = \frac{S_1}{S_0}; \quad (2.47)$$

$$VRT = \frac{\int_0^{\infty} (t - MRT)^2 C(t) dt}{\int_0^{\infty} C(t) dt} = \frac{S_2}{S_0} - \left(\frac{S_1}{S_0} \right)^2. \quad (2.48)$$

Некомпарментный способ анализа данных также позволяет оценить клиренс, стационарную кон-

центрацию и объем распределения. Так, одним из классических уравнений некомпартментного подхода при условии линейной кинетики является следующее выражение для общего клиренса:

$$Cl = \frac{F \cdot D}{AUC} \quad (2.49)$$

Это общее соотношение справедливо для перорального, внутримышечного и для внутривенного введения ($F=1$), а также в случае однократной дозы и стационарного состояния при повторяющемся дозировании (AUC_{ss}) [183].

В рамках некомпартментного подхода удается также оценить кажущийся стационарный объем распределения препарата (V_{ss}). Он представляет собой коэффициент пропорциональности между количеством препарата после его введения с помощью непрерывной внутривенной инфузии или повторяющегося дозирования и концентрацией или средней по времени концентрацией препарата. Величина V_{ss} не зависит от показателей процесса элиминации препарата, а в основном зависит от анатомического пространства распределения препарата в организме и от степени его связывания в крови и внесосудистом пространстве. Оценка параметра V_{ss} не требует специальных измерений после установления стационарного состояния, она может быть предсказана по известным формулам по результатам измерений после введения однократной дозы препарата. В случае внутривенного болюсного введения препарата и в рамках линейной многокамерной кинетики препарата:

$$V_{ss} = \frac{D_{iv} \cdot AUMC}{AUC^2} = Cl \cdot MRT_{iv} \quad (2.50)$$

Последнее соотношение может быть модифицировано и для других способов введения. Так, если препарат вводится внутривенно с постоянной скоростью k_0 и продолжительность инфузии равна T ($D=k_0 \cdot T$), то объем распределения препарата в стационарном состоянии может быть вычислен по формуле [324]:

$$\begin{aligned} V_{ss} &= \frac{D \cdot AUMC}{AUC^2} - \frac{D \cdot T}{2 \cdot AUC} = \\ &= \frac{k_0 \cdot T \cdot AUMC}{AUC^2} - \frac{k_0 \cdot T^2}{2 \cdot AUC} \end{aligned} \quad (2.51)$$

Другие формулы для оценки некомпартментным методом стационарного объема распределения препарата после его введения различными способами даны, например, в [401].

Как было показано, некомпартментный метод оценки степени всасывания препарата предполагает сравнение площадей под ФК-кривыми. В рамках данного подхода известны также процедуры для определения скорости всасывания. Параметр MRT в случае внутривенного болюсного введения показывает, какое время требуется для выведения 63.2% введенной дозы. Кроме того, MRT является функцией способа введения препарата. Так, MRT при любом способе введения данного препарата, отличного от внутривенного болюсного введения (пероральное, внутримы-

шечное, инфузионное), будет всегда больше, чем при его мгновенном введении непосредственно в систему кровообращения. Этот принцип часто используют при некомпартментной оценке параметров процесса абсорбции. Обычно среднее время абсорбции (MAT) равно разности MRT при изучаемом способе введения и MRT при внутривенном введении данного препарата [435]:

$$MAT = MRT - MRT_{iv} \quad (2.52)$$

Параметр MAT , характеризующий скорость всасывания, представляет собой среднее время, в течение которого молекулы препарата находятся в составе лекарственной формы и в ЖКТ, т.е. насколько долго молекулы препарата находятся в месте всасывания.

Если предполагается линейная абсорбция препарата, $MAT=1/k_{abs}$ (k_{abs} — константа скорости всасывания), в случае всасывания с постоянной скоростью (процесс нулевого порядка) в течение периода времени T , $MAT=T/2$.

Можно сказать, что продолжительность фармакологического эффекта является функцией ФК молекулы препарата в организме пациента. Клиренс и кажущийся объем распределения препарата определяют продолжительность такого присутствия, которое может характеризоваться, например, параметром MRT (среднее резидентное время). Для препаратов, характеризующихся быстрым распределением в организме, поведение которых может описываться линейной однокамерной моделью, среднее резидентное время после внутривенного введения зависит от константы скорости элиминации:

$$MRT_{iv} = \frac{1}{K_{el}} \quad (2.53)$$

При пероральном способе введения этого препарата, среднее резидентное время всегда больше соответствующего значения для внутривенного введения и выражается как сумма:

$$MRT_{oral} = MRT_{iv} + \frac{1}{K_{abs}} \quad (2.54)$$

Видно, что среднее время, которое препарат находится в организме, зависит также и от скорости всасывания. Уменьшение скорости всасывания приводит в свою очередь к увеличению MRT_{oral} .

Этот вывод объясняет особенности фармакокинетики лекарственных форм с медленным, или контролируемым, высвобождением. Разработка форм с контролируемым высвобождением, характеризующихся более медленными процессами всасывания по сравнению с обычными лекарственными формами, может быть полезна для препаратов с узким терапевтическим коридором и сравнительно короткими периодами полувыведения (в случае ПП — карбамазепин и вальпроат). Замедленное всасывание препарата приводит к снижению значения максимальной стационарной концентраций, увеличению T_{max} , что в свою очередь приводит к снижению колебаний концентрации от максимального до минимального уровня в интер-

вале дозирования. В связи с этим пациент может получать прежнюю суточную дозу препарата (уменьшив кратность приема) через более длинные интервалы дозирования без особого риска появления побочных эффектов или снижения эффективности проводимой терапии. Возможность более редкого дозирования упрощает для пациента соблюдение режима приема препарата. А поддержание концентрации препарата на постоянном уровне в течение достаточно продолжительного времени в интервале дозирования также может снизить нежелательные дозозависимые побочные эффекты.

Общий подход к оценке скорости всасывания препарата на основе графического метода и вычисления интегралов ФК-кривых был предложен в работе [546] для случая однокамерного поведения препарата в организме и модифицирован для множественного дозирования в работе [545].

Поскольку анализ данных в рамках такого подхода основан на численном интегрировании ФК-кривых, понятно, что кривые должны иметь достаточно много измерений. Некомпаратментный метод широко применяется, например, при решении вопроса о биоэквивалентности. Применяемые при этом статистические процедуры и вопросы планирования таких исследований рассмотрены нами в Приложении.

Некомпаратментный подход может применяться и при изучении кинетики метаболитов. С его помощью можно оценить, например, среднее резидентное время для метаболита после перорального или внутривенного введения препарата. Так, после внутривенного введения кажущееся среднее резидентное время метаболита ($MRT_{M/P}$) может быть выражено как:

$$MRT_{M/P} = MRT + MRT_M, \quad (2.55)$$

где MRT — среднее резидентное время препарата, MRT_M — среднее резидентное время метаболита. При условии, что препарат быстро распределяется, и для описания его кинетики применима линейная однокамерная модель, время полувыведения метаболита ($T_{1/2}(M)$) можно оценить на основе последней формулы. В этом случае

$$MRT = 1.44 \cdot T_{1/2}, \quad (2.56)$$

где $T_{1/2}$ — время полувыведения препарата.

Получаем формулу:

$$MRT_{M/P} = 1.44 \cdot [T_{1/2} + T_{1/2}(M)]. \quad (2.57)$$

Кажущееся среднее резидентное время метаболита всегда больше, чем среднее резидентное время самого препарата, а разность между этими значениями оценивает время полувыведения метаболита, т.е.

$$T_{1/2}(M) = [MRT_{M/P} - MRT] / 1.44. \quad (2.58)$$

Таким образом, связь основных ФК-показателей в рамках компартментного и некомпаратментного подходов очевидна. Это положение можно проиллюстрировать с помощью следующего выражения, демонстрирующего связь параметра AUC и коэффициентов, вычисляемых в случае компартментного подхода (двухкамерной линейной моделью с всасыванием):

$$AUC_{0-\infty} = \int_0^{\infty} C_1(t) dt = \frac{A'_1}{\alpha} + \frac{A'_2}{\beta} + \frac{A'_3}{K_{abs}}. \quad (2.59)$$

Соотношения между ФК-параметрами: временем полувыведения препарата, клиренсом и кажущимся объемом распределения

Независимыми параметрами в фармакокинетике считают клиренс и кажущийся объем распределения, хотя на их значения могут влиять изменения степени связывания препарата. Время полувыведения — зависимый параметр. Например, в случае мультикомпаратментного поведения препарата время полувыведения можно выразить:

$$T_{1/2} = \frac{0.693 \cdot V_\beta}{Cl},$$

где V_β — коэффициент пропорциональности между количеством препарата в организме и концентрацией препарата в крови во время β -фазы элиминации после завершения фазы распределения препарата. Это соотношение означает, что чем больше значение кажущегося объема распределения, тем длиннее будет период полувыведения препарата; независимо от этого, чем больше клиренс препарата, тем короче период полувыведения. Таким образом, увеличение значений периода полувыведения не должно быть интерпретировано только как ухудшение элиминации препарата, как было показано, это может быть вызвано также и увеличением кажущегося объема распределения. Изменения параметров процесса элиминации выражаются в изменениях значения клиренса.

Итак, фармакокинетика как наука занимается описанием и количественной интерпретацией изменений во времени уровня лекарственного препарата и его метаболитов в организме. Однако надо иметь в виду, что при проведении таких исследований основным вопросом является не само по себе изучение концентрации препарата. Описание связи определенного режима дозирования препарата с его уровнями в тест-кани (обычно крови) является важным шагом к описанию зависимости ФК-ответа при получении определенной дозы препарата. В следующей главе мы рассмотрим различные модели фармакодинамики, а также возможные пути создания и практического использования ФК/ФД-моделей.

3. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ

3.1. Анализ зависимостей «концентрация—эффект» и «доза—эффект». ФК/ФД-модели

Понимание соотношений «доза—эффект» для лекарственных препаратов имеет большое значение в клинической фармакологии. Выдвинутые в рамках фармакокинетики общие концепции клиренса и объема распределения явились основой физиологического описания процессов поведения препарата в организме. Углублению знаний способствовало развитие аналитических методов измерений концентрации веществ в тест-тканях. Прогнозы уровней препарата в организме на основе математических моделей всасывания, распределения, биотрансформации и элиминации препаратов в большом числе случаев давали достаточно хорошее приближение имеющихся наблюдений. Однако решение задачи совершенствования режима лечения требует не только выяснения характера распределения препарата, но и установления зависимости эффекта (основного и побочного действия) от концентрации. Такие модели строятся в рамках ФД-исследований, которые, в отличие от ФК-, обычно проводятся не на здоровых добровольцах, а на пациентах. Сложным при планировании таких исследований остается вопрос выбора параметров: биохимических или физиологических, которые могут адекватно оценивать эффект терапии различными группами препаратов. Такие исследования позволяют оценить границы терапевтического диапазона концентраций для данного препарата, а также временные рамки проявления эффекта. Специальные варианты дизайна клинических исследований для определения минимальной эффективной и максимальной переносимой доз подробно обсуждаются в соответствующей главе монографии [471].

Из встречающихся в литературе наиболее точным можно считать определение ФД как науки, занимающейся описанием эффекта от приема лекарственного препарата после достижения им места действия [253]. Нам также кажется достаточно удачным следующий афоризм, определяющий различия между ФК и ФД: «Фармакокинетика изучает, что организм делает с лекарством, а фармакодинамика — что делает лекарство с организмом».

Часто удается интегрировать ФК- и ФД-модели: полученная доза определяет создаваемую концентрацию препарата (ФК-модель), уровень препарата в свою очередь приводит к определенному эффекту (ФД-модель) (рис. 3.1). Можно сказать, что ФК и ФД используют общую переменную — концентрацию,



Рис. 3.1. Схематичное представление роли фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) в определении соотношения «доза—эффект».

что позволяет объединять разработанные в рамках этих дисциплин модели, создавая так называемую ФК/ФД-модель для описания зависимости «доза—эффект». Кроме того, такое объединение важно, поскольку используемая в ФД-модели концентрация должна относиться к месту действия препарата, а ФК-модель не всегда позволяет прямо моделировать эти значения.

Соотношения между концентрацией препарата и фармакологическим ответом зависят от механизма действия препарата. Некоторые препараты оказывают прямой обратимый эффект (direct reversible effect), например, вызываемый связыванием со специфическим рецептором (β -блокаторы; фенитоин, карбамазепин, этосуксимид — влияние на потенциал-зависимые ионные каналы). Для этих препаратов должно быть прямое соотношение между изменением концентрации препарата во времени и фармакологическим действием. Для других лекарств характерен непрямой эффект. Так, препарат может блокировать или ингибировать синтез молекул, которые в свою очередь участвуют в биохимических реакциях, определяющих фармакологический эффект (например, варфарин, ПП, влияющие на рецепторы ГАМК). Хотя в основном фармакологический эффект является обратимым (подразумевается полное восстановление функции органа или организма после фармакологического воздействия), некоторые препараты вызывают необратимый эффект, который заключается в разрушении клеток и тканей. Лучшим примером являются антибиотики и противоопухолевые препараты, которые приводят к гибели клеток после их вовлечения в специфические клеточные биохимические процессы. Поскольку основная часть данных литературы о ФД касается препаратов, действующих прямо и обратимо, мы также будем преимущественно говорить о таком типе фармакологического эффекта.

Соотношения между получаемой дозой и эффектом очень важны для клинической практики. Если у пациента режим дозирования не приводит к желаемому эффекту или имеются клинические проявления побочного действия, возможно, ему требуется соответствующая корректировка дозирования. Полученное для изучаемого препарата среднее соотношение «доза—эффект» обычно имеет достаточно большую межиндивидуальную вариабельность: во-первых, пациенты могут быть в большей или меньшей степени чувствительны к определенному препарату (ФД-вариабельность), во-вторых, одни и те же дозы лекарственного средства могут приводить у пациентов к различным уровням концентрации препарата в крови из-за межиндивидуальных различий в параметрах основных ФК-процессов (ФК-вариабельность). Так возникает задача индивидуализации режима дозирования на основе изучения индивидуальной ФК и подбора индивидуального терапевтического диапазона концентраций для конкретного пациента.

3.1.1. Зависимость «доза—эффект» в случае переменных дихотомического* типа

В некоторых исследованиях эффект может быть выражен дихотомической переменной, или переменной в альтернативной форме. При этом для описания зависимости «доза—эффект» применяются различные преобразования или шкалы, например, логит-или пробит-преобразования [2,27,28,30]. Такой тип переменной эффекта характерен для доклинических исследований или для клинических исследований, например, в онкологии. В качестве переменной эффекта можно рассматривать наличие или отсутствие определенных симптомов, проявлений побочного действия, или так называемого фиксированного эффекта, например, снижение АД на выбранную величину. Последний тип эффекта иногда еще называют фиксированным.

Соотнести переменную эффекта в альтернативной форме с концентрацией (или дозой) препарата можно в смысле вероятности возникновения эффекта при определенной концентрации в форме статистического распределения вероятностей.

Для изучения влияния различных доз препарата в доклинических испытаниях, как правило, опыт ставят так, чтобы дозы принимали определенные значения из изучаемого диапазона, такие значения дозы являются аргументом функции «доза—эффект». Значения такой функции, или «ответы», имеют альтернативное распределение — наличие или отсутствие эффекта. Доля p тест-объектов, дающих положительный ответ, рассматривается как оценка вероятности реагирования при данной дозе. Эта доля может изучаться методами, описанными выше: построение доверительного интервала для доли, выяснение значимости различий долей для сравниваемых групп и т.д. Однако исследователя может интересовать связь меж-

ду вероятностью реагирования p и интенсивностью воздействия (доза D). Обычно доля p возрастает с увеличением D , принимая значения от 0 до 1. Данная зависимость называется **кривой эффекта**, или кривой «доза—эффект» и изображается несимметричной S-образной кривой (рис. 3.2, а). Эта кривая может быть построена и в логарифмических координатах $\lg(D)-p$ (рис. 3.2, б).

Анализ кривой «доза—эффект» заключается в оценке с ее помощью обобщенных численных характеристик, отражающих наиболее существенные стороны изучаемого явления. Одной из таких характеристик может быть доза, вызывающая эффект у 50% тест-объектов. Ее называют **50% эффективной дозой** и обозначают $ЭД_{50}$. Для некоторых лекарственных препаратов может употребляться показатель **50% летальная доза** $ЛД_{50}$. Показателем широты фармакологического действия является индекс, равный отношению $ЛД_{50}$ к $ЭД_{50}$, подробнее об этом в [2]. Существует достаточно много методов оценки $ЭД_{50}$ (метод Рида и Менча, метод Кербера, метод Беренса, формула Г.Н.Першина, графические методы пробит-анализа и др.), каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Детальное изложение этих методов содержится в [2,31]. Независимо от выбранного метода расчета величина $ЭД_{50}$ и другие обобщенные характеристики оцениваются по выборочным данным, поэтому для них необходимо строить доверительные интервалы.

Метод Рида и Менча — один из наиболее простых и часто применяемых методов определения $ЭД_{50}$, однако условием его применения является изучение равноотстоящих доз в серии опытов и одинаковой численности тест-объектов для каждой дозы. Метод Кербера, например, свободен от этих недостатков, но имеет и ограничения. Точность этого метода снижается из-за ошибок при вычислении площадей методом трапеций и из-за неточного экспериментального

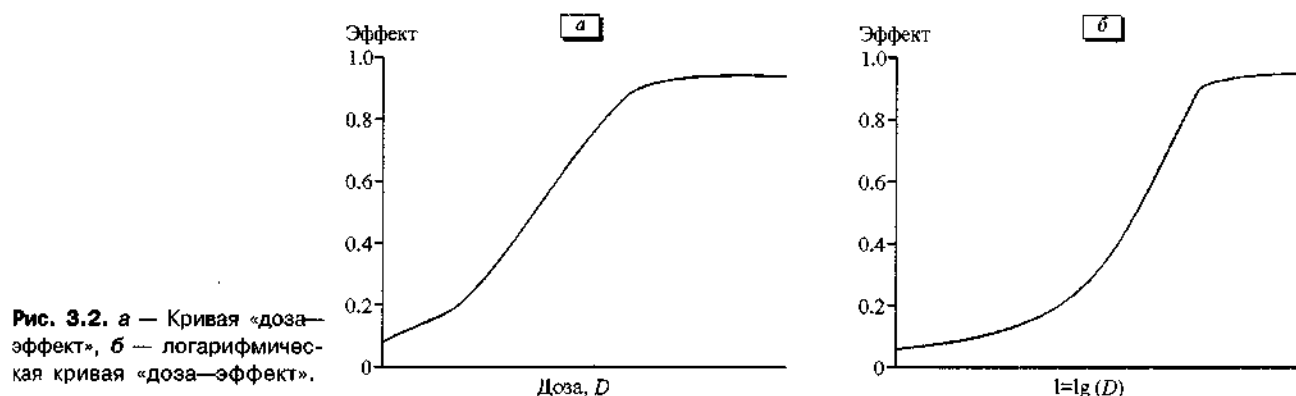


Рис. 3.2. а — Кривая «доза—эффект», б — логарифмическая кривая «доза—эффект».

***Качественные дихотомические данные** (dichotomous data), которые могут быть отнесены только к двум категориям «да—нет», применяют для учета показателей эффекта в **альтернативной форме** (например, появление-отсутствие определенного заранее исхода или уровня показателя эффективности или безопасности).

Альтернативное распределение — распределение элементов совокупности на две части (альтернативы) по какому-либо признаку, чаще всего по качественному. Единственный способ описания таких признаков — подсчитать число объектов, имеющих одно и то же значение альтернативы, или оценить **доли** вариант (proportions) каждого из двух типов от общего числа объектов.

Непрерывные количественные данные (continuous data) могут принимать любое значение на непрерывной шкале (например, масса тела, АД, уровень глюкозы в крови и т. д.).

определения значения дозы, при которой приближенно достигается 100% положительный результат.

От указанных ограничений и недостатков можно избавиться, если допустить, что кривая «доза—эффект» генеральной совокупности после логарифмического преобразования координат приближенно описывается нормальным законом распределения. Это предположение и лежит в основе так называемого «пробит-метода». Тогда доли p положительных ответов можно приравнять к накопленным частотам z нормального распределения, которые задаются соотношением:

$$z = \Phi\left(\frac{x - M}{\sigma}\right), \quad (3.1)$$

где Φ — функция распределения стандартной нормальной переменной, M и σ — среднее значение и стандартное отклонение — параметры нормального распределения.

В дальнейшем при описании данного метода будем обозначать буквой l величину $\lg(D)$ и для простоты называть ее дозой, тогда $l50$ — доза, при которой половина тест-объектов дают положительный ответ. Эта величина и позволяет в дальнейшем оценить искомое значение $ЭД_{50}$.

Заменяя в формуле (3.1) z на p , x на l , и M на $l50$, получаем:

$$p = \Phi\left(\frac{l - l50}{\sigma}\right). \quad (3.2)$$

Нам нужно получить зависимость доли p от дозы l , для этого будем строить график, откладывая по оси ординат вместо значений p значения

$$y' = \Psi(p), \quad (3.3)$$

где Ψ — функция, обратная функции распределения Φ , то есть $p = \Phi(y')$, ее значения определяются по специальным таблицам. Таким образом,

$$y' = \frac{l - l50}{\sigma} = \frac{1}{\sigma} \cdot l - \frac{l50}{\sigma}, \quad (3.4)$$

т.е. получаем уравнение прямой линии. Значит, если откладывать по оси абсцисс значения l , а по оси ординат — значения $y' = \Psi(p)$, то точки будут представлять прямую линию с углом наклона $1/\sigma$. При значениях $p < 0.5$ соответствующие значения y' будут меньше нуля. Для исправления этой ситуации производится корректировка значений y' :

$$y = \Psi(p) + 5. \quad (3.5)$$

Получаемые значения y называются пробитами. Обратим внимание, что значения пробитов для $p=0$ и $p=1$ нельзя найти по такой формуле. На практике часто применяют замену $p=0$ на $p=1/5n$, а $p=1$ на $p=1-1/5n$.

Поскольку в доклинических испытаниях численность тест-объектов в группах невелика, удобно пользоваться специальной таблицей, в которой пробит для данного опыта находится непосредственно по общему числу тест-объектов в опыте и числу положительных ответов, и отказаться от использования таблиц

для функции распределения стандартной нормальной переменной [31].

Значение $l50$ задается абсциссой точки, ордината которой равна 5 (соответствует $p=0.5$). Приближенно эту точку можно найти графически, проведя через нанесенные на график экспериментальные точки наилучшим образом описывающую их прямую. Качество аппроксимации экспериментальных точек с помощью прямой проверяется по критерию χ^2 . Известны более сложные методы определения значения $l50$, они очень подробно разобраны, например в [2].

Известны также различные методы оценки стандартной ошибки $l50$, так, достаточно точной считается формула:

$$\sigma l50 = \frac{\sigma}{\sqrt{n'/2}}, \quad (3.6)$$

где n' — число тест-объектов, для которых значения пробитов находятся в пределах от 3.5 до 6.5. Величина σ задается следующим выражением и оценивается по построенному графику:

$$\sigma = \frac{1}{2} \cdot (l(y=6) - l(y=4)). \quad (3.7)$$

где запись вида $l(y=a)$ означает дозу, которой соответствует значение пробита, равное a .

Среди упрощенных методов, позволяющих осуществлять графический пробит-анализ при необходимости даже на обычной миллиметровой бумаге без использования логарифмически-пробитной сетки, широкое распространение получил метод Литчфилда и Уилкоксона. Этот метод и его модификация З.Ротом детально изложены в [2], там же даны необходимые для расчетов номограммы и разобраны приемы вычислений. Данный метод отличается не только простотой вычисления, он хорош еще и тем, что позволяет вычислять величины не только $ЭД_{50}$, но и $ЭД$ любой частоты наступления эффекта [2]. Кроме того, интересны методы сравнительной оценки фармакологической активности двух соединений, результаты которых были обработаны по методу Литчфилда и Уилкоксона. Эти методы также представлены в [2] наряду с методами расчета среднего эффективного времени, требуемого для наступления определенного фармакологического эффекта. В той же работе проанализированы особенности обработки данных с помощью обычной миллиметровой сетки, что, как правило, не приводит к снижению точности метода.

Таким образом, при условии нормального распределения $N(M, \sigma)$ вероятность того, что случайно отобранное из совокупности животное будет демонстрировать положительный ответ, зависит от $l = \lg(D)$:

$$\pi(l) = \Phi(\alpha + \beta \cdot l), \quad (3.8)$$

где $\alpha = -M/\sigma$ и $\beta = 1/\sigma$.

Гипотеза об адекватности описания данных такой моделью проверяется по критерию χ^2 . В случае, если модель не противоречит данным, значения α и β могут быть достаточно точно оценены по экспериментальным данным, например, методом максимального правдоподобия [31]. Тогда уровень дозы, при

котором положительный эффект достигается у 50% животных, находится из уравнения $0.5 = \Phi(\alpha + \beta \cdot l/50)$ или

$$\alpha + \beta \cdot l/50 = \Phi^{-1}(0.5) = 0, \quad (3.9)$$

откуда $l/50 = -\alpha/\beta$. Это логарифм дозы, фактическая доза равна $\text{ЭД}_{50} = 10^{l/50}$.

Можно было предположить и другие функции распределения в качестве $\pi(l)$. Так, вполне подходящим было бы логистическое распределение вида:

$$\pi(l) = \frac{1}{1 + \exp\{-(\alpha + \beta \cdot l)\}}, \quad (3.10)$$

величина $\alpha + \beta \cdot l$, определяемая значением функции $\pi(l)$, называется в этом случае логитом $\pi(l)$.

Если в эксперименте число опытов не так велико, чтобы можно было обосновать выбор конкретной функции распределения, часто пользуются нормальным распределением, которое табулировано и обычно позволяет получить достаточно хорошие результаты.

Исследователя, как правило, интересуют не только величина ЭД_{50} , но и значения доз, необходимые для получения заданного значения отклика, например, ЭД_{10} или ЭД_{25} . Мы уже говорили, что метод Литчфилда и Уилкоксона позволяет получать такие оценки. При условии нормального распределения оценки параметров α и β вероятностной модели

$$\pi(l) = \Phi(\alpha + \beta \cdot l)$$

определяют конкретную форму данного выборочного распределения, что в свою очередь позволяет оценить дозу, необходимую для получения любого заданного отклика. Последнюю задачу можно решить и более точно на основе, правда, более сложной процедуры, следующей из теоремы Феллера [196].

Методы расчета параметров кривой «доза—эффект» на основе статистической модели, свободной от гипотезы о нормальном законе распределения, рассмотрены в [30]. Там же рассматривается и вопрос перехода от зависимости «доза—эффект» к зависимости «концентрация—эффект».

3.1.2. Зависимость «концентрация—эффект» для переменных непрерывного типа

Для множества лекарственных препаратов зависимость эффекта (измеряемого переменной непрерывного типа) от концентрации удается описать S-образной функцией. На малых дозах наблюдается низкий уровень эффекта, постепенно при увеличении получаемых доз эффект усиливается, достигая на больших дозах насыщения или плато. Это связано с важным биологическим свойством действия лекарственных препаратов — наличием максимального эффекта. Любой показатель биологического действия препарата должен иметь некоторый максимальный предел с ростом значений концентрации. При этом зависимость эффекта от концентрации хорошо описывается сигмоидной функцией (моделью Хилла) [249], или так называемой моделью E_{\max} . Эта модель имеет три параметра: максимально возможный уровень эффекта (E_{\max}), концентрация, при которой достигается 50%

максимального эффекта (EC_{50}), параметр формы зависимости (γ), который для многих препаратов принимается равным 1 (гиперболическая функция). Зависимость эффекта от концентрации (C) в рамках такой модели задается уравнением:

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^{\gamma}}{EC_{50}^{\gamma} + C^{\gamma}}, \quad (3.11)$$

На рис. 3.3 приведены кривые зависимости эффекта от концентрации препарата в крови для различных значений параметра формы γ . Обычно такую зависимость анализируют, приводя к линейному виду в координатах

$$\ln\left(\frac{E}{E_{\max} - E}\right) - \ln C,$$

или приводя к логистической функции в координатах

$$E/E_{\max} - \ln C.$$

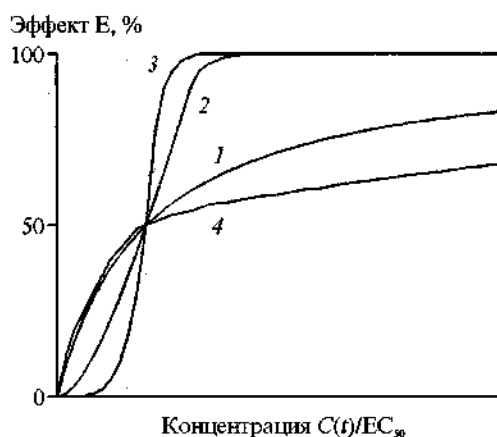


Рис. 3.3. Кривые зависимости эффекта от концентрации препарата в крови для различных значений параметра формы: 1 — значений параметра формы 0.5; 2 — 1; 3 — 2; 4 — 5.

Возможно, имеющиеся данные хорошо аппроксимируются логистической кривой и без проведения предварительного логарифмического преобразования измерений концентрации. Некоторые другие возможные математические модели, применяемые на практике для описания данных исследований «доза—эффект», а также графические методы приближенной оценки их параметров приведены в Приложении. Более точные оценки параметров ФК-модели получают с помощью соответствующих методов оптимизации.

Модель Хилла возникла на основе теории рецепторов, и теоретически значение параметра формы γ должно быть целым числом, означающим, сколько молекул связывается со специфическим для этого препарата рецептором [46]. Однако на практике E_{\max} -модель не может быть доказательством существования специфического рецептора [253]. Часто ФК-модель такого вида может рассматриваться лишь как эмпирическая математическая функция, которая наилучшим образом аппроксимирует форму зависимости эффекта от концентрации. В этом случае γ — параметр, определяющий наилучшую форму кривой для наиболее точной аппроксимации. Если параметр γ равен еди-

нице, получаем гиперболическую форму зависимости «концентрация—эффект». Если параметр формы больше 1, кривая становится более крутой в среднем диапазоне концентраций. При значениях γ меньше единицы, наоборот, форма кривой крутая в диапазоне низких концентраций и более пологая на высоких концентрациях (рис. 3.3). Обычно, если модель Хилла с параметром формы, равным 1, достаточно хорошо описывает изучаемую зависимость эффекта от концентрации, исследователи отдают предпочтение более простой гиперболической модели. Кроме того, часто бывает достаточно трудно, если вообще возможно, точно оценить еще один параметр ФК/ФД-модели, параметр γ , по имеющимся данным. Оптимальный дизайн исследований для получения наиболее точных оценок параметров модели можно рассчитать на основе теории планирования эксперимента [139].

Математическое выражение для модели Хилла предполагает, что нулевому значению концентрации соответствует нулевое значение эффекта. ФД-модель для учета значения показателя эффекта (например, пульса, АД) до начала терапии или временных изменений показателя эффекта у i пациента может быть получена из модели Хилла [471]:

$$Y_i(t) = \mu_i + \frac{E_{\max} \cdot C_i^{\gamma}(t)}{EC_{50}^{\gamma} + C_i^{\gamma}(t)} + \varepsilon_i(t), \quad (3.12)$$

где μ_i — временной тренд показателя эффекта или значение показателя в отсутствие препарата, ε — ошибка модели. В случае контролируемых исследований с применением плацебо аналогичное уравнение может быть записано для среднего эффекта в группе и для среднего временного тренда. Тогда для пациентов, получающих плацебо, второе слагаемое в данной модели будет равно 0. А первое слагаемое модели будет корректировать разницу в эффекте между реакцией пациента (или группы), получающего препарат, и пациента (или группы), получающего плацебо.

E_{\max} -модель можно считать базовой моделью ФД, и эффект от применения большого числа лекарственных препаратов был достаточно точно описан в рамках такой модели (β -блокаторы, мышечные релаксанты, тимолол и многие другие). Тем не менее, когда наблюдаемый эффект не превышает 50% от максимального значения или значение параметра E_{\max} не может быть предсказано, зависимость «концентрация—эффект» можно аппроксимировать линейной моделью:

$$E = E_0 + S \cdot C(t), \quad (3.13)$$

где $C(t)$ — концентрация препарата, S — параметр эффекта, E_0 — значения показателя эффекта в отсутствие препарата, обычно перед его приемом.

(Последнее соотношение означает, что интенсивность фармакологического эффекта линейно зависит от уровня препарата в сыворотке на низких концентрациях.) На основе линейной модели можно прогнозировать отсутствие эффекта при нулевых значениях концентрации, однако невозможно предсказать максимальный эффект, и это является основным ограничением такой модели. Линеаризация допустима, если препарат обратимо связывается с рецепторами,

что в результате приводит к прямому фармакологическому эффекту, как, например, в случае многих «старых» ПП. Однако такая линеаризация невозможна в случае, если препарат оказывает непрямой эффект или связывание с рецепторами необратимо. В случае непрямого эффекта получаемый результат зависит от концентрации препарата в крови и от концентрации молекул-медиаторов. Так, например, фармакологический эффект бензодиазепаина зависит от концентрации препарата и синаптической концентрации ГАМК. В случае необратимого связывания с рецепторами фармакологический эффект длится значительно дольше, чем препарат остается в организме. Например, вигабатрин является необратимым ингибитором трансаминазы ГАМК — фермента, обеспечивающего метаболизм ГАМК, что приводит к росту синаптической ГАМК с кажущимся периодом полувыведения биологической активности от 1 до нескольких дней по сравнению с реальным периодом полувыведения порядка 5 ч.

Графическое изображение зависимости эффекта от концентрации в широком диапазоне концентраций часто удобнее представлять в логарифмической шкале, рассматривая $\log C$. Это позволяет сжать шкалу абсцисс, а также рассматривать диапазон от 20% до 80% максимального эффекта, в пределах которого зависимость E - $\log C$ обычно линейна:

$$E = I + S \cdot \log C.$$

Эта модель обладает двумя основными ограничениями: невозможность предсказать как E_{\max} , так и эффект при концентрации, близкой к нулю; тем не менее она может применяться, например, для сравнения эффекта в разных группах [208]. Еще одна сложность при использовании такой модели связана с тем, что если невозможно оценить значения максимального эффекта, то трудно предсказать и значения 20 и 80% от этого максимального значения. Несмотря на эти ограничения, логарифмическая модель достаточно часто используется исследователями для описания результатов ФД-исследований. Классической, например, можно назвать работу [379], где подобная модель применялась для описания противосвертывающего эффекта терапии варфарином.

Как было сказано выше, концентрация является переменной, связывающей ФК- и ФД-модели. Простейшим вариантом такой связи может быть прямое соотношение между измеряемой концентрацией и значениями эффекта, измеряемыми в одни и те же моменты времени. При этом предполагается, что концентрации в тест-ткани и в месте действия находятся в равновесии и прямо пропорциональны. Тогда формально можно отказаться от использования ФК-модели, и схема на рис. 3.1 упрощается, поскольку удастся напрямую связать соотношения между дозой и эффектом. Однако на практике осуществить это бывает достаточно сложно [471]. При проведении подобных исследований важной является также оценка отношения «пик—спад» (максимальная концентрация—минимальная концентрация препарата в крови перед очередным введением) обычно в стационарном

состоянии при повторяющемся введении и известном режиме дозирования. Такие колебания концентрации в течение интервала дозирования также могут оказывать влияние на интенсивность и продолжительность ФК-эффекта [253]. Недостатками прямого сопоставления дозы и эффекта являются требование одновременного измерения концентрации препарата и показателя эффекта и необходимость проведения измерений в месте действия препарата.

Часто на практике для связывания ФК/ФД-моделей применяют компартментный подход. Выражение для показателя эффекта можно связать с концентрацией препарата в центральной камере системы. Так, в случае применения однокамерной модели после внутривенного введения изменение концентрации препарата во времени описывается кривой (традиционная однокамерная ФК-модель):

$$C(t) = \frac{D}{V} \exp \left\{ - \left(\frac{Cl}{V} \right) t \right\}. \quad (3.14)$$

При использовании логарифмической ФД-модели

$$E = I + S \cdot \ln C$$

можно получить линейную зависимость от t для показателя эффекта, включающую ФК-параметры:

$$\begin{aligned} E(t) &= S \cdot \ln \left[\frac{D}{V} \exp \left\{ - \left(\frac{Cl}{V} \right) t \right\} \right] + I = \\ &= S \cdot \ln \left[\frac{D}{V} \right] - S \cdot \left(\frac{Cl}{V} \right) t + I = I' - S \cdot \left(\frac{Cl}{V} \right) t. \end{aligned} \quad (3.15)$$

Реже удается связать значения показателя эффекта с концентрацией препарата в периферической камере двухкамерной модели. Так, например, это удалось сделать при описании эффекта дигоксина после однократного внутривенного болюсного введения препарата [428]. На практике известен подход, когда для расчета индивидуального режима дозирования дигоксина терапевтическая цель выбирается для периферического компартмента [280].

Графики зависимости эффекта от концентрации, основанные на предсказанных по модели значениях концентрации в центральной камере, используются для оценки задержки установления равновесия между концентрациями в тест-ткани и месте действия (рис. 3.4). Расположенная против часовой стрелки петля гистерезиса (точки на которой ставятся в соответствии с временной последовательностью) и характеризует задержку наступления равновесия. Этот процесс может быть связан с формированием активного метаболита и ростом во времени отношения «метаболит—препарат» в системе или с ростом чувствительности. Если для соотношения «концентрация—эффект» характерна задержка наступления равновесия, то, вероятно, связь параметра эффекта с концентрацией препарата в другом компартменте модели (например, периферическом) приведет к исчезновению гистерезиса, тогда она и будет подходящей ФД-моделью. Возможно, задержка установления равновесия между концентрациями в центральном и периферическом компартментах поможет объяснить гис-

терезис. Так, авторы работы [310] моделировали поведение дигоксина в организме двухкамерной моделью и выяснили, что показатель эффекта от проводимой терапии, измеряемый интервалом времени сердечной систолы, характеризуется более тесной связью с концентрацией в периферической камере, чем в центральной.

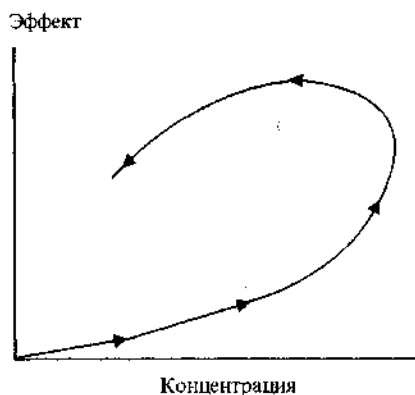


Рис. 3.4. ФД-модель зависимости эффекта от концентрации препарата в виде петли гистерезиса. Эффект медленно нарастает параллельно увеличению концентрации (максимальный эффект наступает после достижения C_{max}) и снижается по мере уменьшения концентрации, но остается на более высоком уровне, что соответствует нисходящей части кривой.

Принципиальным недостатком компартментного подхода можно считать требование, чтобы зависимость концентрации в месте действия была параллельна распределению препарата в тех тканях, которые определяют многокамерный характер модели. Это может быть справедливо для тканей или органа, относящихся к месту действия и имеющих достаточно большой объем распределения препарата. Для распределения препарата в тканях маленького размера, например, небольшой опухоли, может быть характерен существенный лаг по сравнению с концентрацией препарата в крови, при этом становится невозможно предсказать уровень препарата в ткани опухоли по его измеренным значениям в крови [253].

Наиболее распространенным способом связывания ФК- и ФД-моделей является включение в систему фиктивного компартмента для моделирования изменения показателя эффекта во времени. Эта идея была впервые реализована в работе [200] для объяснения действия сердечных гликозидов. Так, если ФК-модель для описания зависимостей концентрации от времени известна, то она может быть использована как входная функция для ФД-модели, описывающей зависимость эффекта от времени. После чего можно определить константу скорости установления равновесия между компартментом концентрации и компартментом эффекта. Этот подход был развит в работе [481], в которой компартмент эффекта применялся как расширение системы кинетических уравнений ФК-модели.

Скорость изменения количества препарата в гипотетическом компартменте эффекта (A_e):

$$\frac{dA_e}{dt} = K_{1e} \cdot A_1 - K_{e0} \cdot A_e, \quad (3.16)$$

где A_1 — количество препарата в центральной камере ФК-модели, (рис. 3.5, а).

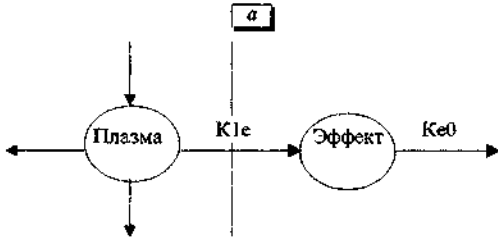


Рис. 3.5, а. Связь между центральной камерой ФК-модели и компартментом эффекта.

В случае однокамерной ФК-модели и болюсно-го введения препарата можно записать уравнение для зависимости концентрации в компартменте эффекта от времени:

$$C_e = \frac{K_{1e} \cdot D}{V_e \cdot (K_{e0} - K_{el})} [\exp\{-K_{el} \cdot t\} - \exp\{-K_{e0} \cdot t\}]. \quad (3.17)$$

При условии равновесия скорости обмена между центральной камерой и камерой эффекта равны, т.е.

$$K_{1e} \cdot A_1 = K_{e0} \cdot A_e$$

или

$$K_{1e} \cdot V_1 \cdot C_1 = K_{e0} \cdot V_e \cdot C_e. \quad (3.18)$$

Если ввести для стационарного распределения коэффициент $K_p = C_e/C_p$, то можно выразить объем распределения компартмента эффекта как

$$V_e = \frac{K_{1e} \cdot V_1}{K_p \cdot K_{e0}}. \quad (3.19)$$

Тогда выражение для изменения величины концентрации в месте эффекта запишется так:

$$C_e = \frac{K_{e0} \cdot D \cdot K_p}{V_1 \cdot (K_{e0} - K_{el})} [\exp\{-K_{el} \cdot t\} - \exp\{-K_{e0} \cdot t\}]. \quad (3.20)$$

Если в состоянии равновесия выражение для C_e/K_p , полученное из последнего выражения, подставить в ФД-модель, получим:

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C_e(t)/K_p}{EC_{50} + C_e(t)/K_p}. \quad (3.21)$$

Оценив входящие в соотношение для концентрации ФК-параметры по измерениям концентрации препарата в тест-ткани, можно найти методами нелинейной регрессии параметры E_{\max} , EC_{50} и K_{e0} по измерениям показателя эффекта. Можно идентифицировать неизвестные ФК- и ФД-параметры одновременно. Надо сказать, что аналогичным образом в качестве входной функции в компартмент эффекта может использоваться зависимость концентрации от времени не только для центральной, но и для любой другой камеры ФК-модели. Большой список аналитических уравнений, связывающих ФК/ФД-модели наиболее распространенного типа, приведен в работе [252].

Авторы работы [481] развили этот подход, предложив метод оценки полупериода ($T_{1/2}$) времени установления равновесия между эффектом и концентрацией на примере модели, описывающей развитие миорелаксантного действия d-тубокурарина. Конкретная форма ФК-модели не имеет принципиального значения для такого подхода, важно только, чтобы она адекватно описывала концентрации в центральном компартменте, который связан с гипотетическим компартментом эффекта с помощью константы скорости K_{1e} . Предполагается, что значение K_{1e} достаточно мало относительно значений других скоростных констант ФК-модели, т.е. лишь незначительное количество препарата переходит в компартмент эффекта по сравнению с количествами в других компартментах. Это, в свою очередь, означает, что и обратно, в центральную камеру модели, не возвращается относительно малое его количество, которым можно пренебречь, считая, что оно выводится из системы прямо из компартмента эффекта с константой скорости K_{e0} . Следовательно, введение в модель фиктивного компартмента эффекта и связывание его с центральной камерой не изменяет профиль концентрации препарата в крови и для уравнения, задающего этот профиль, не требуется дополнительный экспоненциальный член. При таких предположениях значение скоростной константы K_{1e} не имеет особого значения, в то время как значение константы скорости K_{e0} характеризует процесс установления равновесия между концентрацией в центральной камере и компартментом эффекта (рис. 3.5, б).

Значение скоростной константы K_{e0} зависит от ряда факторов: перфузии и скорости доставки препарата к месту действия, скорости диффузии препарата через капилляры в месте действия, значений парциальных коэффициентов кровь-ткани, скоростей ассоциации и диссоциации препарат-рецептор, изменения во времени кривой фармакологического эффекта [318].

Основным преимуществом такого подхода является возможность его использования для моделирования данных, полученных до достижения стационарного состояния в системе. В отличие от модели E_{\max} и ее модифицированных и линейризованных форм, предполагающих установление равновесия между измеряемой концентрацией в тест-ткани и соответствующими концентрациями в месте дейст-

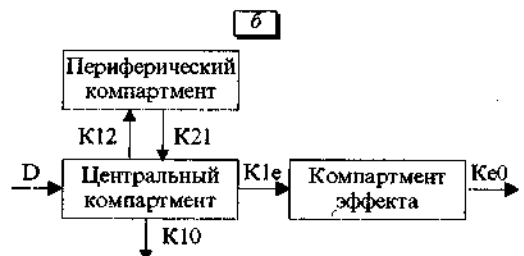


Рис. 3.5, б. Схематичное представление ФК/ФД-модели, связывающей ФК-модель с компартментом эффекта.

вия, для метода введения в ФК-модель фиктивного компартмента эффекта соблюдение такого условия не требуется. Большое число ФК/ФД-исследований проводится после введения однократной дозы препарата. Было показано, что компартментный подход позволяет адекватно оценивать зависимость «концентрация—эффект» в стационарном состоянии по результатам исследований с однократным введением препарата [318].

Известен и некомпартментный подход к связыванию ФК/ФД-схем, при котором применяется метод деконволюции [494]. Этот подход базируется на двух предположениях, которые несколько ограничивают его применение, но справедливы для многих препаратов: во-первых, рассматриваемые ФК-процессы линейны, во-вторых, одному и тому же уровню концентрации в месте действия соответствует одно и то же значение показателя эффекта. Зависимость «доза—концентрация—эффект» может рассматриваться как конволюция функции введения препарата и процессов кинетики препарата (процесс элиминации препарата и управление распределением препарата в месте действия) с ФД-процессами. Измерения концентрации препарата и эффекта при известной функции входа, или введения препарата, могут быть использованы для определения процессов кинетики при условии выбранной структуры ФД-модели.

Еще один класс моделей, которые могут пригодиться для описания кинетики эффекта, — это так называемые физиологические модели. Эти ФД-модели применяются для препаратов, действие которых опосредовано некоторым непрямым механизмом, не расположенным в месте действия препарата. Так, например, можно отличать ФД-модель, описывающую прямой эффект на кровеносные сосуды при приеме гипотензивных препаратов, от соответствующей физиологической модели, описывающей эффект в терминах снижения кровяного давления. Варфарин и другие кумариновые антикоагулянты являются лучшими примерами лекарственных препаратов, действующих непрямым образом. Пиковые концентрации варфарина регистрируются уже через несколько часов после его перорального введения, а максимальный эффект достигается только через несколько дней. Авторы работы [379] предложили достаточно хороший метод, позволяющий оценить изменение во времени активности протромбиновых комплексов как функцию скорости их деградации и синтеза (с учетом снижения в присутствии варфарина скорости синтеза комплексов). Интеграция модельного описания этих двух процессов с описанием линейного процесса элиминации варфарина из плазмы позволяет получить модель, достаточно точно задающую снижение активности протромбиновых комплексов в течение первых двух дней после получения однократной пероральной дозы и последующий рост активности в результате существенного снижения концентрации варфарина.

Физиологические модели клеточного роста были применены для описания эффекта (необратимого) противоопухолевой терапии. В общем виде эти модели похожи на ФК/ФД-модель при включении

в систему фиктивного компартмента, моделирующего изменения показателя эффекта во времени. Отличием является то, что компартмент эффекта включает переменные для оценки числа клеток опухоли, числа клеток в специфическом цикле, которые могут быть чувствительны к действию препарата, и т.п. [318]. Соотношения между концентрацией в крови антибактериальных препаратов и вызываемым фармакологическим действием рассмотрены подробно, например, в [360,461,586]. Некоторые особенности ФК/ФД-моделирования поведения препаратов, применяемых при антибактериальной и противоопухолевой терапии, будут обсуждаться нами в соответствующем разделе.

Еще более сложные ФД-модели возникают при попытке описать с их помощью фармакодинамическое взаимодействие препаратов при их совместном приеме, а также влияние образующегося активного метаболита на эффект, получаемый от терапии [252,253].

3.2. Задачи, решаемые на основе ФД-моделирования

Независимо от конкретного вида выбранной ФД-модели, с их помощью обычно решаются следующие общие задачи:

- ♦ оценка продолжительности фармакологического эффекта;
- ♦ оценка влияния изменения режима дозирования на получаемый эффект от терапии;
- ♦ изучение ФД-активных метаболитов;
- ♦ изучение ФД-взаимовлияния препаратов при комбинированной терапии;
- ♦ ФД-интерпретация ФК-взаимодействия лекарственных препаратов.

В настоящее время, несмотря на известные многочисленные проявления толерантности, или снижения эффективности лекарственных средств (например, бензодиазепинов, анальгетиков, гипотензивных препаратов) при их повторном приеме, не разработана комплексная математическая модель для описания развития этого феномена *in vivo*. Некоторые попытки в этом направлении привели к модификации общей модели E_{max} , заключающейся в рассмотрении экспоненциального снижения значения E_{max} : ($E_{max} \cdot \exp\{-kt\}$) или увеличения $EC_{50} \cdot \exp\{kt\}$,

где k — скорость развития толерантности, t — время приема препарата. Недостатком такого метода является постепенное полное исчезновение эффекта при достаточно продолжительном приеме препарата. Другая возможность — моделировать рост

$$EC_{50} \cdot \exp\{kt\}$$

от начального до максимального значения, характеризующего полную толерантность. Процесс развития толерантности или чувствительности к данному препарату достаточно сложный и не до конца исследованный, и он не может быть адекватно описан простой математической моделью. В последнее время некоторый прогресс достигнут в понимании молеку-

лярных механизмов толерантности при изучении избирательности действия лекарственных веществ, основой которого является сродство (аффинитет) вещества к рецептору.

ФК/ФД-модели могут применяться для предсказания эффекта в любой момент времени при получении заданного режима дозирования лекарственного препарата. Под определением **продолжительности эффекта** понимают задание определенного уровня показателя эффекта и вычисление периода времени, в течение которого значение этого показателя равно или превышает заданное. Если концентрация, вызывающая заданное значение эффекта, известна, то с помощью ФК-модели определяется время, в течение которого концентрация препарата равна или превышает интересующее значение. Если концентрация в месте действия изменяется не параллельно концентрации в центральной камере модели, то продолжительность эффекта не может быть просто соотнесена с дозой, получаемой при многократном дозировании.

Вообще соотношение между скоростью выведения препарата и скоростью снижения эффекта достаточно сильно изменяется в зависимости от диапазона концентрации препарата в крови. При использовании E_{max} -ФД-модели, можно выделить три фазы на кривой эффекта, соответствующих выведению препарата из организма. Когда концентрация во много раз превышает EC_{50} , эффект приближается к максимальному значению и концентрация в крови может изменяться в несколько раз с незначительными изменениями в эффекте. Когда концентрация снижается приблизительно до 25% EC_{50} , то эффект снижается линейно во времени. Можно считать, что ниже этих концентраций эффект прямо пропорционален концентрации и снижается по экспоненциальному закону с параметром, равным константе скорости выведения препарата [253]. Понимание закономерностей изменения уровня эффекта при колебаниях концентрации очень важно для выбора оптимального режима дозирования. При этом часто рассматривается так называемый **общий совокупный эффект** в течение определенного периода времени T (например, в течение суток), который при использовании E_{max} модели может быть выражен так:

$$\bar{E} = \frac{E_{max}}{T} \cdot \int_0^T \frac{C(t)}{EC_{50} + C(t)} dt. \quad (3.22)$$

Если концентрация постоянна, т.е. стационарное распределение после внутривенной инфузии препарата достигнуто, то интегральный эффект будет таким же, как значение показателя обычного эффекта, рассчитанного на основе средней стационарной концентрации. Понятно, что при изменении режима дозирования (вместо постоянной инфузии — повторяющееся дозирование) из-за возникающих флуктуаций концентрации в интервале дозирования средний эффект в течение суток будет уменьшаться. Если дозы при повторяющемся дозировании выбраны так, чтобы концентрации в крови превышали EC_{80} , то снижение среднего эффекта будет незначительным. При средних концентрациях в диапазоне EC_{50} и интерва-

ле дозирования, в несколько раз превышающем время полувыведения препарата, влияние режима дозирования на значение интегрального эффекта становится ощутимым. В случае концентраций, в несколько раз превышающих значение EC_{50} , влияние режима дозирования на совокупный эффект существенно снижается. Это учитывается при выборе оптимальных схем дозирования препаратов, уменьшающих, насколько возможно, флуктуации концентрации, а также при разработке, например, лекарственных форм с контролируемым высвобождением, замедленный процесс всасывания которых приводит к существенному снижению колебаний концентрации препарата.

Выбор дозы и интервала дозирования зависит не только от значений ФК-параметров и соотношения «концентрация—эффект», но и от механизма действия препарата, т.е. от природы фармакологического эффекта. Если желаемый результат прямо зависит от величины создаваемого эффекта в каждый момент времени, как, например, в случае быстрообратимого эффекта, создаваемого миорелаксантным действием *d*-тубокуарина, можно использовать соответствующую ФК/ФД-модель для расчета режима дозирования, поддерживающего нужную концентрацию препарата. Если же результат зависит от интегрального эффекта за некоторый период времени, то нужно использовать ФК/ФД-модель, включающую выражение для общего совокупного эффекта. Например, результат лечения язвы желудка может в большей степени зависеть от снижения среднесуточного образования кислоты, чем от одномоментного ингибирования ее секреции, что важно при оптимизации дозирования таких препаратов, как циметидин. Моделирование на основе выражения для общего совокупного эффекта показало [252], что та же самая степень ингибирования секреции кислоты может быть достигнута с помощью более низких доз, если интервалы дозирования будут более короткими. Кроме того, эффект можно увеличить при применении форм этого препарата с контролируемым высвобождением.

Влияние лекарственного препарата на распределение или выведение другого препарата (ФК-взаимовлияние) может быть также интерпретировано в терминах ФК/ФД-модели. Так, например, было изучено воздействие хинидина на объем распределения и клиренс дигоксина [239,414], степень влияния которого зависит от дозы хинидина и создаваемой ею концентрации. Считалось, что при достижении максимального влияния на почечный клиренс дигоксина его клиренс непечечным путем может продолжать уменьшаться с ростом дозы. Используя однокамерную модель и, для простоты, игнорируя влияние хинидина на объем распределения дигоксина, запишем дифференциальное уравнение для изменения концентрации дигоксина (C_D) после введения однократной болюсной внутривенной дозы D так:

$$\frac{dC_D}{dt} = f(C_R, C_{NR}, C_Q) \cdot C_D. \quad (3.23)$$

Выражение $f(C_R, C_{NR}, C_Q)$ определяет общую форму ФД-модели для учета влияния концентрации хинидина C_Q на почечный (C_R) и непечечный (C_{NR})

клиренс дигоксина. Такая модель может иметь вид следующего выражения для общего клиренса дигоксина в присутствии хинидина:

$$Cl(t) = f(CI_R, CI_{NR}, C_Q) = CI_R \left(1 - \frac{E_{\max} \cdot C_Q}{EC_{50} + C_Q} \right) + CI_{NR} (1 - S \cdot C_Q), \quad (3.24)$$

где влияние на почечный клиренс дигоксина моделируется с помощью E_{\max} модели, отражающей насыщение этого влияния на почечный путь выведения, а эффект снижения непочечного клиренса от исходного значения CI_{NR}^0 перед введением хинидина моделируется с помощью простой линейной функции с параметром S . Выражение для концентрации хинидина C_Q может быть легко выведено из ФК-модели поведения хинидина в организме. Механизм изменения непочечной составляющей клиренса дигоксина в присутствии хинидина до конца не изучен. Однако второй член в модельном уравнении (3.24) может несколько упроститься, если принять во внимание мнение авторов [322] об отсутствии зависимости изменений этой составляющей клиренса от концентрации хинидина.

Для учета изменения кажущегося объема распределения дигоксина (V) под действием хинидина, вместо константы V в кинетических уравнениях модели используется выражение:

$$V(C_Q) = V \cdot \left(1 - \frac{FV \cdot C_Q}{EC'_{50} + C_Q} \right), \quad (3.25)$$

где FV — максимально возможное изменение кажущегося объема распределения дигоксина в присутствии хинидина, EC'_{50} — концентрация хинидина, соответствующая 50% от возможного изменения объема распределения дигоксина.

Моделирование фармакодинамического взаимовлияния лекарственных препаратов

Если места действия двух препаратов, характеризующихся сходным фармакологическим эффектом (например, антигипертензивные препараты центрального и периферического действия), различны, то общий фармакологический ответ при приеме этих препаратов может моделироваться в виде суммы E_{\max} -моделей или их модификаций. ФД-параметры каждой модели, связанной с действием одного из препаратов, обычно идентифицируются при введении каждого из препаратов в отдельности. Синергизм или антагонизм будет выявлен, если эффект при приеме комбинации препаратов будет отличаться от предсказываемой суммы индивидуальных зависимостей «концентрация—эффект».

Если действие препаратов относится к одному и тому же типу рецепторов, комбинация препаратов может привести к конкуренции. Так, например, следующее выражение моделирует фармакодинамику при приеме двух препаратов A и B , конкурирующих за место связывания в специфическом рецепторе (одна молекула каждого препарата связывается с одним рецептором) [46]:

$$E_{A+B} = \frac{E_{\max A} \cdot C_A}{EC_{50A} \cdot \left(1 + \frac{C_B}{EC_{50B}} \right) + C_A} + \frac{E_{\max B} \cdot C_B}{EC_{50B} \cdot \left(1 + \frac{C_A}{EC_{50A}} \right) + C_B} \quad (3.26)$$

Такое соотношение описывает эффект от комбинации двух препаратов-агонистов, фармакологическое действие которых вызывается взаимодействием с одним и тем же рецептором. Если, например, $E_{\max A}$ значительно больше, чем $E_{\max B}$, препарат A называется частичным агонистом. Частичные агонисты при взаимодействии с теми же рецепторами не вызывают максимального эффекта, в отличие от полного агониста [390]. Кроме того, препарат B может не обладать собственной активностью при связывании с рецепторами ($E_{\max B} = 0$), тогда он может рассматриваться как конкурирующий антагонист. В этом случае последнее выражение будет упрощено:

$$E_{A+B} = \frac{E_{\max A} \cdot C_A}{EC_{50A} \cdot \left(1 + \frac{C_B}{EC_{50B}} \right) + C_A} \quad (3.27)$$

Влияние при этом препарата-антагониста B заключается в кажущемся увеличении (умножении на $(1 + C_B/EC_{50B})$) значения EC_{50} препарата-агониста. Низкие концентрации антагониста по сравнению с его значением EC_{50} будут приводить к незначительным изменениям зависимости «концентрация—эффект» для агониста. Влияние антагониста будет более значимым, когда его концентрации значительно превышают характерное для этого препарата значение EC_{50} . Значение максимального эффекта от приема препарата-агониста A не зависит от препарата-антагониста, при высоких значениях концентрации C_A значение $E_{A+B} = E_{\max A}$. В качестве клинического примера влияния эндогенного агониста на фармакодинамику препарата можно назвать эффект от β -блокаторов в присутствии изменяющейся концентрации катехоламинов [557].

Если определить концентрации агониста в присутствии антагониста (C_A^*) и при отсутствии антагониста (C_A), создающие один и тот же фармакологический ответ, уравнение (3.27) можно упростить:

$$\frac{C_A^*}{C_A} - 1 = \frac{C_B}{EC_{50B}} \quad (3.28)$$

Отношение с левой стороны последнего равенства называется отношением концентраций, или отношением доз, если их значение известно. Это выражение может быть использовано для оценки значения EC_{50} антагониста, если известна его концентрация, даже в отсутствие информации о значении EC_{50} агониста. В основе этого метода лежит предположение, что измеренные значения концентрации препарата в крови находятся в равновесии с концентрациями препарата в месте действия. Это выражение можно рассматривать как линейную зависимость отношения концентраций минус единица, или левой части выра-

жения, от концентрации антагониста B . Тангенс угла наклона этой прямой с осью абсцисс равен отношению $1/EC_{50B}$.

Это свойство может использоваться для демонстрации процесса конкурирующего антагонизма, даже если концентрация антагониста C_B неизвестна. Такой подход использовался в работе для изучения конкурирующей природы антагонизма при введении пропранолола совместно с изопроterenолом [361].

3.3. Особенности ФД-моделирования эффекта антибактериальной, противоопухолевой и противосудорожной терапии

Проиллюстрируем важность выбора подходящего показателя эффекта при разработке ФК/ФД-модели на примере антибактериальной, противоопухолевой и противосудорожной терапии.

Для изучения эффекта от применения антибактериальной терапии часто используются так называемые модели гибели и размножения [25,533,587,588], наиболее общим кинетическим уравнением которых является следующее:

$$\frac{dB}{dt} = K_{app} B - \frac{K'_{max} \cdot C(t)}{EC_{50} + C(t)} B, \quad (3.29)$$

где B — количество микроорганизмов (обычно рассчитывается в относительных единицах и нормируется на количество в начальный момент терапии), K_{app} — константа скорости роста микроорганизмов, K'_{max} — максимальная скорость уничтожения микроорганизмов, $C(t)$ — концентрация препарата в месте действия, EC_{50} — концентрация, при которой достигается 50% K'_{max} . В качестве значений концентрации в месте действия в уравнении можно использовать реально действующие концентрации, представляющие собой разность между создаваемой и минимальной ингибирующей концентрациями ($C(t) - C_{MIC}$). Кроме того, в уравнение может быть включен параметр, учитывающий временной лаг между моментом введения препарата и началом процесса уничтожения микроорганизмов.

Равновесие в системе, когда рост микроорганизмов эквивалентен гибели и изменение во времени количества микроорганизмов равно нулю $dB/dt=0$, соответствует минимальной ингибирующей концентрации (MIC). Тогда можно связать уравнением значение MIC и EC_{50} :

$$MIC = \frac{K_{app} \cdot EC_{50}}{K'_{max} - K_{app}}. \quad (3.30)$$

Такая модель роста и гибели микроорганизмов имеет два основных недостатка: во-первых, предполагается их рост с постоянной скоростью, хотя в реальности рост может замедляться; во-вторых, микроорганизмы в ходе терапии могут становиться более резистентными к препарату. Можно считать, что такая модель описывает худший случай: микроорганизмы растут с максимальной скоростью. Что касается резистентности, то с помощью соответствующего вы-

бора значения MIC можно моделировать если не развитие, то, по меньшей мере, ее наличие с самого начала терапии. Считается, что если на модели такого худшего случая можно прогнозировать положительные результаты от проводимой терапии, вероятнее всего они будут достигаться и на практике.

В программном обеспечении USC*PACK предусмотрена возможность построения кривой эффекта по рассчитанным значениям концентрации препарата в центральной, периферической камерах или сферическом компартменте (очаг воспаления) для моделирования действия антибактериальной терапии [59]. Рассчитанные программой кривые для различных вариантов терапии представлены на рис. 3.6. Кривая эффекта на рис. а демонстрирует, что антибактериальная терапия не привела к положительному результату, скорее всего, из-за пропуска в приеме препарата и снижения уровня концентрации (непрерывная линия) ниже минимально допустимого предела (MIC). Именно в этот момент начинается неконтролируемый рост микроорганизмов, который не удалось остановить в ходе последующей терапии. В случае б кривая изменения эффекта во времени снижается практически до нулевого уровня в результате проведенной терапии (эффективная терапия). На рис. в и г представлена зависимость эффекта от концентрации препарата в очаге воспаления. Для этого моделируется концентрация препарата в крови и ФК-модель связывается с соответствующей моделью для диффузии препарата в глубь очага воспаления. Теперь в качестве концентрации в уравнении гибели и роста микроорганизмов используется профиль концентрации в центре очага воспаления или на определенной глубине от его поверхности. Рис. в демонстрирует положительный эффект от проводимой антибактериальной терапии в центре сферического очага воспаления диаметром 0.5 см уже в течение первых суток терапии. На рис. г видно, что с ростом размеров очага до 2 см и соответственным замедлением процесса поступления препарата в центр этого очага, увеличивается отрезок времени, необходимый для достижения успеха от проводимой терапии.

На рис. 3.6 легко увидеть предсказанные результаты терапии. Однако существенные сложности при использовании такого подхода на практике заключаются в необходимости получения оценок параметров модели (K'_{max} , EC_{50} , K_{app} , коэффициента диффузии в глубь очага воспаления) для различных препаратов, различных возбудителей и заболеваний. Использование литературных или *in vitro* значений этих параметров позволяет получить для данного пациента только усредненную кривую эффекта, но с учетом индивидуальной ФК. В основном такой подход используется для оценки и учета постантибиотического эффекта, а также для выбора средних оптимальных режимов дозирования антибиотиков и минимальной критической концентрации препарата в центральной камере линейной однокамерной ФК-модели, при которой еще происходит уничтожение микроорганизмов. Не всегда можно точно определить и значение MIC, поэтому, моделируя эффект антибактериальной

терапии можно рассматривать несколько предполагаемых значений МИС, например, сравнивая прогноз для возможного худшего и лучшего случаев. Однако даже в некоторой степени усредненная ФД-модель, связанная с индивидуальной ФК-моделью, и визуализация получаемых результатов моделирования дают возможность предвидеть отрицательные последствия неправильно выбранной терапии. Если же все или часть индивидуальных значений этих коэффициентов

могут быть точнее определены для данного пациента, программа USC*PACK позволяет ввести эти значения для проведения более точных расчетов. Лучше понять логику таких расчетов помогают клинические примеры, приведенные в главе, посвященной практическим приложениям этого подхода.

ФК-модели применяются и для изучения эффекта от противоопухолевой терапии. Это особенно актуально, поскольку многие применяемые при этом про-

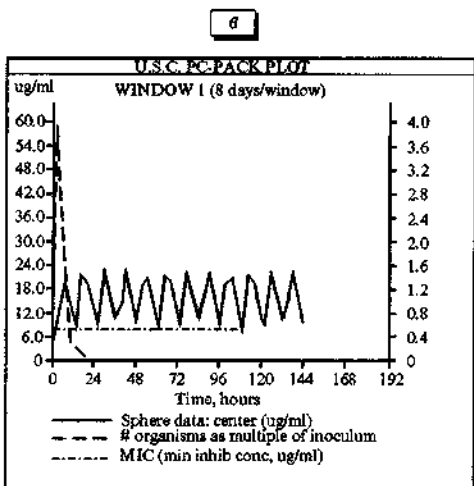
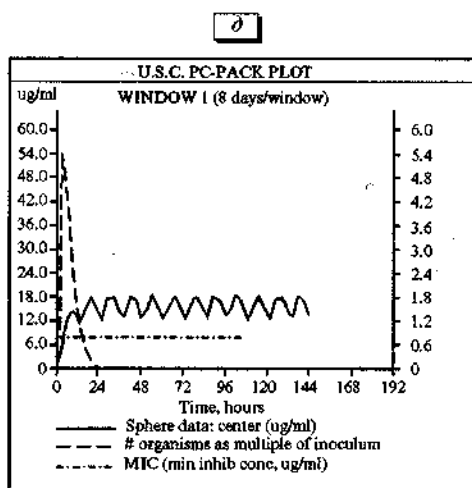
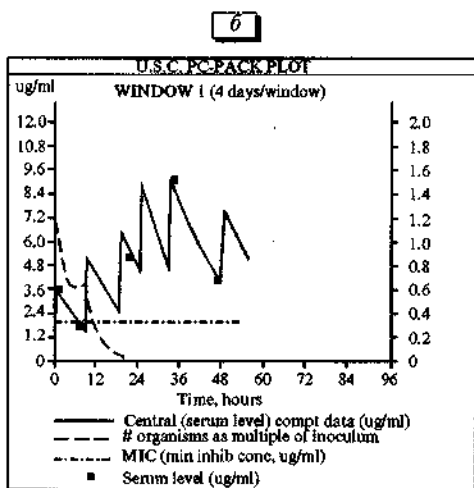
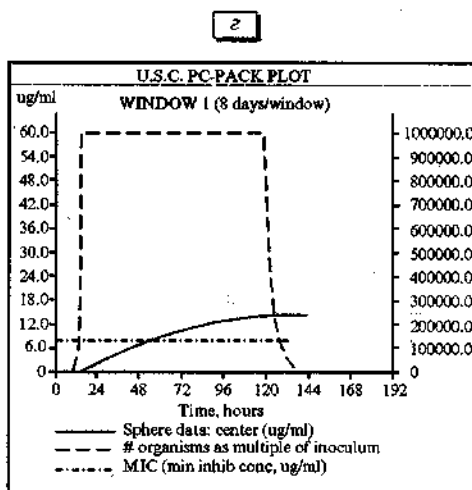
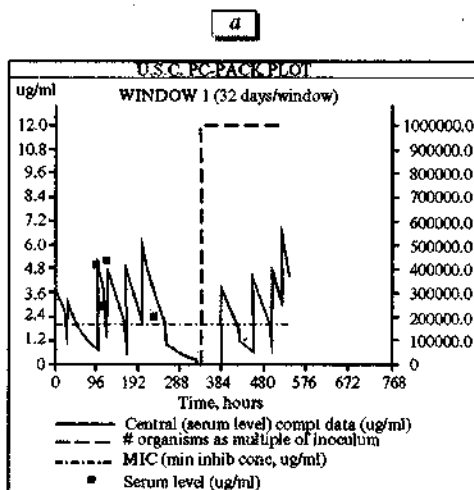


Рис. 3.6. ФК/ФД-модель поведения гентамицина (а) и тобрамицина (б) и амикацина (в-д) в организме. Черными квадратиками обозначены реальные измерения уровня препарата в крови. Горизонтальная линия соответствует уровню минимальной ингибирующей концентрации. Непрерывная линия моделирует изменение концентрации препарата у конкретного пациента. Прерывистая линия моделирует эффект от проводимой терапии (изменение относительного числа микроорганизмов). В случае а и б, если он связан с концентрацией препарата в крови (например, при сепсисе), в случае в и г, если он связан с концентрацией препарата в центре очага воспаления (например, при эндокардите или абсцессе), в случае д, если он связан с концентрацией препарата в центре гипотетического очага воспаления для учета определенного постантибактериального эффекта (в данном случае — 6-часового).

тивоопухолевые препараты имеют узкий терапевтический диапазон концентраций. Такой подход становится еще более актуальным, поскольку многие клиницисты-онкологи отмечают широкую межиндивидуальную вариабельность ФК- и ФД-параметров у пациентов при проведении стандартной химиотерапии. Разработка ФД-моделей для противоопухолевых лекарственных средств усложняется в связи с тем, что у большинства онкологических пациентов наблюдаются существенные изменения процессов всасывания, распределения и выведения получаемых препаратов. Кроме того, необходимо учитывать ФК- и ФД-взаимодействия препаратов, т.к. проводимая химиотерапия — это обычно политерапия, при которой неэффективны применяемые в других областях медицины стратегии выбора оптимальных режимов дозирования на основе ТЛМ. С точки зрения математики это связано со специфической целевой функцией, поскольку целью оптимальной терапии является уменьшение размеров опухоли. Обычно уменьшение размеров опухоли происходит при возрастании получаемой дозы препаратов. Противоопухолевые препараты обладают значительной токсичностью, а значит, необходимо вводить всевозможные ограничения типа неравенств, например, на вводимое количество препарата, на значения концентрации препарата в крови или месте действия в рассматриваемую ФК/ФД-модель. Некоторые из основных ограничений рассмотрены нами в разделе, посвященном расчетам оптимальных схем дозирования.

В отличие от относительно простых *in vitro* ФД-моделей противоопухолевых препаратов, *in vivo* ФК/ФД-моделирование представляет собой достаточно трудную задачу. При этом необходимо учитывать фармакокинетические, а также биохимические параметры обычных и опухолевых клеток, кроме того, на действие этих препаратов могут влиять различные факторы на клеточном уровне. Может существовать также выраженный временной лаг между измеренными концентрациями препарата и показателями эффекта, что моделируется с помощью петли гистерезиса. Часто фармакологический эффект вообще не проявляется в то время, когда препарат еще определяется в организме. Такие модели редко используются в клинической практике, так как для их идентификации требуются данные, которые трудно собрать в реальных клинических условиях. Тем не менее изучение ФД-моделей в онкологии продолжается: моделируется гематологическая токсичность препаратов и другие проявления побочного действия, а также ответ опухолевых клеток на проводимую терапию.

Особый интерес представляют работы, авторы которых показали, что ФК/ФД-модели могут успешно применяться для индивидуализации терапии некоторыми противоопухолевыми препаратами. Так, в работе [131] была продемонстрирована возможность адаптивного управления дозированием гексаметиленбис-ацетамида (hexamethylene bisacetamide НМВА). В основе исследований лежит модель Хилла, связывающая АUC и процент изменений числа тромбоцитов. Популяционные параметры модели такие, как значение АUC, приводящее к 50% снижению числа тром-

боцитов (AUC_{50}) и константа Хилла (H) были определены ретроспективно по данным, полученным на фазе I клинических исследований препарата. Проспективная оценка адекватности модели проводилась на основе данных о 5-дневной инфузии препарата с целью достижения терапевтической стационарной концентрации препарата в крови в пределах от 1.5 до 2 ммоль/л. Индивидуальные значения АUC и процента снижения числа тромбоцитов вычислялись после первого курса терапии. Эти значения использовались вместе с популяционными параметрами модели для идентификации индивидуальных значений AUC_{50} и H , которые затем применялись для планирования будущей терапии и вычисления значения АUC (и соответствующей дозы), необходимого для допустимого изменения числа тромбоцитов.

Ratain и соавторы [418,419] применяли ФД-модель, опубликованную в работе [70], для индивидуализации 72-часовых инфузий этопосида (etoposide). Рандомизированное исследование было выполнено в соответствии с перекрестным планом для сравнения результатов адаптивного управления дозированием препарата с получением его в фиксированных суточных дозах из расчета 125 мг на m^2 поверхности тела пациента. Процесс адаптивного подбора индивидуальной дозы начинался с обычной начальной дозы, которая через 28 ч корректировалась на основе измеренной через 24 ч после начала инфузии концентрации и по измерениям числа лейкоцитов. Терапевтической целью в данном случае является поддержание числа лейкоцитов на заданном уровне.

Определенные успехи были достигнуты в моделировании и ряда других противоопухолевых препаратов [182,417].

Для препаратов, местом действия которых является ЦНС, изучение кинетики и эффекта от проводимой терапии также представляет собой специфическую задачу. Во-первых, это связано со сложностью регистрации фармакологического эффекта для выявления соотношения «концентрация—эффект» *in vivo*. В идеале такие ФД-показатели должны представлять собой непрерывные, чувствительные, воспроизводимые и объективные измерения эффекта от проводимой терапии как у лабораторных животных, так и у пациентов. Кроме того, наблюдения за эффектом должны иметь ясную клиническую интерпретацию. В настоящее время еще не разработаны идеальные параметры эффекта, которые могли бы объяснять ограниченные измерения *in vivo* соотношений «концентрация—эффект» для препаратов, влияющих на ЦНС [155,356]. Кроме того, сложность ФК/ФД-моделирования объясняется наличием таких факторов, как транспорт препарата к месту действия, стереоселективное распределение и действие препарата, образование активных метаболитов и развитие толерантности. Однако для экспериментов с лабораторными животными подход, связанный с ФК/ФД-моделированием, успешно используется для ПП и особенно для препаратов, применяемых в анестезиологии. Для моделирования задержки между концентрацией в плазме и проявлениями эффекта, вызываемой транспортом препарата

к месту действия, применяется метод включения в ФК-модель дополнительного компартмента эффекта.

Для препаратов, действующих на ЦНС, показатели эффекта могут быть разработаны, например, на основе измерений ЭЭГ и фиксации изменений между ЭЭГ-кривыми в результате действия изучаемого лекарственного средства. Такой подход был применен для изучения эффекта большого числа различных препаратов [228,248,309,469]. Обычно для количественного описания ЭЭГ-кривых применяется метод Фурье-анализа, имеющий, правда, ограничение, связанное, например, с наличием на ЭЭГ в состоянии глубокой анестезии продолжительных периодов постоянной электрической активности, чередующихся с периодами вспышки активности (так называемый тип ЭЭГ-кривой «вспышка—подавление активности»). В последние годы была разработана новая процедура, называемая аperiодическим анализом, для количественной интерпретации электрической активности мозга на основе измерения ЭЭГ [231]. С помощью этой процедуры определяется амплитуда и частота каждого ЭЭГ-сигнала, волна за волной, что дает определенное преимущество перед Фурье-анализом в описании типичных, например, при применении барбитуратов, кривых ЭЭГ типа «вспышка—подавление электрической активности», при которых нарушается предположение о квазистационарности, лежащее в основе спектрального анализа.

При экспериментах с лабораторными животными электроды вживляются в различные участки мозга, и соответствующие кривые электрической активности регистрируются для разных отведений. Для аperiодического метода описания ЭЭГ-сигнала анализ осуществляется последовательно, волна за волной, а под «волной» понимают флуктуацию в напряжении между двумя минимумами вольтажа. При этом могут быть рассчитаны количественные параметры эффекта, такие, как общее число волн в секунду и амплитуд в секунду для различных интервалов частотного спектра. Полученные распределения этих параметров для разных периодов времени могут сравниваться между собой статистическими методами, рассмотренными, например в [27,31]. Это сравнение позволяет количественно оценить изменения ЭЭГ-кривых под действием изучаемого препарата. В качестве показателей эффекта от противосудорожной терапии в доклинических исследованиях используются также пороговые значения силы тока, вызывающие через вживленные в мозг животного электроды генерализованные (TGS) или локальные (TLS) проявления судорожной активности [535,536]. Эти же показатели эффекта применялись авторами [254] для изучения ФД различных противосудорожных препаратов у лабораторных животных.

На основе этих показателей и с помощью введения в нелинейную ФК-модель фенитоина фиктивного компартмента эффекта было изучено ФК- и ФД-взаимовлияние между фенитоином и вальпроатом у лабораторных животных [151]. Дизайн исследования предполагал сравнение ФК- и ФД-фенитоина в параллельных группах ($n=8$): 1) получавших однократно

болусом (40 мг/кг) только этот препарат, 2) получавших его вместе с непрерывной инфузией вальпроата, 3) получавших только инфузию вальпроата в дозе, недостаточной для эффекта. Во 2-й группе фенитоин вводился однократно болусом через час после начала инфузии вальпроата. Для моделирования фармакокинетики фенитоина и вальпроата концентрация препаратов в крови животных измерялась через 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 и 300 мин после введения фенитоина. Во 2-й и 3-й группах все это время продолжалось введение вальпроата. Значения показателей эффекта TLS и TGS в отсутствие фенитоина были оценены до и после начала инфузии вальпроата. В течение того же времени с 5-15-минутными интервалами фиксировались показатели эффекта с помощью видеозаписывающей аппаратуры. Значения показателей, превышающие соответствующие значения в отсутствие препарата, демонстрируют противосудорожный эффект. Для описания фармакокинетики фенитоина применялась двухкамерная модель с процессом элиминации, моделируемым кинетикой Михаэлиса—Ментен:

$$\begin{aligned} \frac{dC_1}{dt} &= -\frac{V_{\max} \cdot C_1}{K_m + C_1} + \frac{R}{V} - K_{12} \cdot C_1 + K_{21} \cdot C_2 \\ \frac{dC_2}{dt} &= K_{12} \cdot C_1 - K_{21} \cdot C_2, \end{aligned} \quad (3.31)$$

где C_1 и C_2 — концентрация фенитоина соответственно в центральном и периферическом компартменте, K_{12} и K_{21} — скоростные константы обмена между компартментами, V_{\max} и K_m — параметры кинетики Михаэлиса—Ментен, R — скорость введения препарата, V — кажущийся объем распределения фенитоина.

Временная задержка между измеренными значениями концентрации и создаваемым противосудорожным эффектом была оценена с помощью введения фиктивного компартмента эффекта. Тогда концентрация в месте действия (C_e) моделируется с помощью операции конволюции:

$$C_e = K_{e0} \cdot \exp\{-K_{e0} \cdot t\} * C_1. \quad (3.32)$$

При условии больших значений E_{\max} и EC_{50} и невозможности их экспериментальной оценки ФД-модель представляла собой следующее выражение:

$$E(C_e) = E_0 + B^n \cdot C_e^n, \quad (3.33)$$

где $E(C_e)$ — наблюдаемый эффект при значении концентрации C_e , E_0 — эффект в отсутствие фенитоина, B — отношение между E_{\max} и EC_{50} . Для сравнения фармакологического эффекта от применения препарата в двух группах модель была параметризована. $EC_{50\text{TGS}}$ была определена как концентрация, на которой происходит 50% увеличение показателя TGS по сравнению с соответствующим значением в отсутствие препарата.

Идентификация индивидуальных и средних параметров модели по измеренным значениям концентрации и показателей эффекта позволила оценить и сравнить ФК- и ФД- как самого фенитоина, так и его комбинации с вальпроатом. Результаты демонстрируют, что в присутствии вальпроата показатели ФК-параметров фенитоина (V_{\max} , K_m , V) статистически значимо возрастают. Эффект фенитоина проявлялся в

росте значений TGS при отсутствии изменений значений TLS. Противосудорожный эффект фенитоина, оцениваемый с помощью $EC_{50\%TGS}$, существенно возрос в присутствии вальпроата. Моделирование продемонстрировало наличие гистерезиса, причем максимальное увеличение показателя TGS наблюдалось, когда концентрации фенитоина в плазме уже значительно снижались. Различия в значениях параметра K_{30} в присутствии и в отсутствие вальпроата не были статистически значимыми. Эта работа является примером применения ФК/ФД-моделирования для выявления и оценки ФК- и ФД-взаимодействия лекарственных препаратов в случае, если удастся адекватно выбрать и измерить показатели эффекта от проводимой фармакотерапии.

Проведение ТЛМ обычно предполагает выраженную корреляцию между уровнем препарата в тест-камере и фармакологическим эффектом. Так, широко применяемые антиконвульсанты — фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал — характеризуются обратимым связыванием с рецепторами и прямым действием на ионные каналы. Кроме того, концентрации, создаваемые терапевтическими дозами, обычно ниже EC_{50} . Это значит, что зависимость эффекта от концентрации (3.11) может быть линеаризована для относительно низких значений концентраций. Именно наличие такой линейной зависимости эффекта от концентрации препарата в крови делает клинически эффективной процедуру ТЛМ.

Несмотря на то что терапевтические коридоры концентраций достаточно хорошо изучены для большинства антиконвульсантов и существует возможность проведения ТЛМ-процедуры, приблизительно для 25% пациентов, страдающих эпилепсией, не удастся подобрать удовлетворительную лекарственную терапию и избежать проявления побочных эффектов. Одним из ограничивающих факторов, по мнению многих исследователей, является недостаток знаний о фармакодинамике ПП. Важным вопросом в этой связи является изучение развития толерантности, наблюдаемой при постоянном приеме различных ПП [155,553], а также изучение ФД-взаимодействия различных препаратов, входящих в состав политерапии эпилепсии. Поэтому большое значение приобретают исследования ФД противосудорожных препаратов на лабораторных моделях [254]. Зависимость эффекта от концентрации препарата в большинстве случаев моделируется E_{max} -моделью (3.11), в которой параметр формы обычно равен 1.

Первые работы, касающиеся исследований изменений на ЭЭГ у больных эпилепсией, появились в 1933 г., практически сразу после начала использования этой, тогда еще новой, неинвазивной диагностической процедуры. Однако и в наше время, несмотря на появление более чувствительных систем регистрации, методов компьютерной обработки сигнала, новых знаний о природе изменений ЭЭГ, интерпретации ЭЭГ-кривых и их использование для диагностики и лечения эпилепсии, по мнению авторов [112,219], ос-

тается скорее искусством, чем наукой. По оценкам авторов [112], приблизительно у 2% общей популяции на ЭЭГ выявляются признаки эпилептиформной активности, но отсутствуют какие-либо клинические ее проявления. И наоборот, более чем у 20% пациентов, страдающих эпилепсией, на ЭЭГ не обнаруживаются характерные изменения. В последнем случае считается, что если наблюдаемые у пациента приступы являются действительно эпилептическими, то соответствующие изменения ЭЭГ-активности обязательно имеются в какой-то области мозга, но, возможно, расположение электродов или время регистрации не позволяют выявить их.

Процедура длительного (24 ч и более) компьютерного мониторинга ЭЭГ-кривых [219] и томография (MRT, СПЕКТ, РЕТ) являются достаточно дорогостоящими методами исследования. А рутинно применяемая в большинстве лабораторий процедура регистрации ЭЭГ (на 8-19 отведений) часто не позволяет количественно оценить значимые изменения регистрируемого сигнала во времени. Возможно, поэтому в клинической практике сравнение ЭЭГ-кривых с результатами ТЛМ не выявило корреляцию между этим показателем эффекта и колебаниями концентрации ПП в крови при проведении противосудорожной терапии [448]. Не удается также выявить корреляцию между изменениями концентрации препарата в крови и результатами когнитивных тестов [423]. Однако такие исследования ведутся, и авторы работы [448] наблюдали зависимость изменений ЭЭГ сигналов (24-часовое мониторирование) при изменениях уровня вальпроата в крови (пробы крови брались каждый час) у 4 пациентов. И, хотя число пациентов слишком мало для определения конкретной формы такой зависимости, это исследование показало, что для выявления зависимости показателя эффекта при проведении противосудорожной терапии от концентрации препарата необходимы более точные измерения как показателей эффекта, так и самой концентрации ПП в крови. Кроме того, исследование подтвердило, что колебания концентрации препарата в крови снижают эффект от проводимой терапии, и более частый прием вальпроата (препарат с достаточно быстрым всасыванием и выведением) позволяет улучшить показатели эффекта, а также продемонстрировало некоторый сдвиг во времени между кривыми эффекта и концентрации вальпроата в крови.

Для количественных показателей фармакологического эффекта противосудорожной терапии используются и такие параметры, как частота приступов и профиль побочных эффектов [214]. Однако в настоящее время не определен достаточно надежный показатель, который мог бы прямо соотноситься с данными ТЛМ. Разработка технологии подбора индивидуального терапевтического коридора для пациента и его корректировки при необходимости позволяют косвенно учитывать индивидуальную ФД-чувствительность и толерантность к проводимой противосудорожной терапии.

4. МЕЖИНДИВИДУАЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ. ВЛИЯНИЕ МАССЫ ТЕЛА, ВОЗРАСТА, ПОЛА, СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА, ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ДРУГИХ ФАКТОРОВ

При получении пациентами одинаковых режимов дозирования одного и того же препарата часто наблюдаются значительные различия в создаваемом фармакологическом эффекте. Условно можно выделить две основные причины таких различий. Первая связана с различиями в уровнях препарата в месте действия (оцениваемыми по значениям концентрации препарата в крови), другая — с различиями в эффекте, вызываемыми одним и тем же уровнем препарата. Хотя обе эти причины определяют межиндивидуальную варибельность реакций, все больше появляется оснований считать, что для большого числа препаратов главными являются индивидуальные различия между концентрациями, создаваемыми у различных пациентов одной и той же дозой препарата [208]. Это так называемая **фармакокинетическая варибельность**. Большая степень варибельности фармакокинетики свойственна, например, препаратам с нелинейным поведением. Так, двадцатикратное различие наблюдалось в значениях стационарной концентрации фенитоина у пациентов, получавших одни и те же суточные дозы препарата, нормированные на килограмм массы тела.

На отношение «доза—концентрация» в плазме могут повлиять различия в биодоступности препарата из лекарственной формы, факторы, определяющие различия в условиях жизни, функциональное состояние, индивидуальные и возрастные особенности организма, генетические факторы, взаимовлияние лекарственных препаратов. В качестве дополнительного фактора можно также назвать возможное несоблюдение пациентом предписанного режима дозирования.

Изучением особенностей действия веществ на детский организм занимается педиатрическая фармакология, выявлением особенностей фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста — гериатрическая фармакология, определение роли генетических факторов в чувствительности организма к генетическим веществам — предмет фармакогенетики. Мы же проанализируем лишь основные закономерности и общие схемы возможного влияния. Надо иметь в виду, что для конкретного препарата эти закономерности могут нарушаться, поэтому изучение популяционной фармакокинетики и межиндивидуальной варибельности ФК-параметров занимает важное место в исследовании лекарственных препаратов.

4.1. Масса тела

Кажущийся объем распределения препарата определяется анатомическим пространством, в котором препарат распределяется в организме и относительной степенью связывания белками плазмы и экстравазкулярного связывания.

Поскольку общий объем внеклеточных жидкостей в организме взрослого человека с нормальной мышечной массой прямо пропорционален массе тела,

существует соотношение между кажущимся объемом распределения препарата и массой тела пациента. Это положение практически очевидно для лекарственных препаратов, слабо связываемых в организме.

После получения однократной или нагрузочной дозы препарата, который быстро всасывается, его начальный уровень в плазме в основном определяется кажущимся объемом распределения. Чем он больше, тем ниже создаваемый в плазме уровень препарата. В последующей терапии при выборе подходящей дозы препарата для достижения требуемой концентрации в плазме одним из определяющих факторов будет масса тела пациента. Размер органов, их функция и кровотоки также могут зависеть от массы тела, однако соотношение между клиренсом и массой тела не очевидно (обычно корреляция между ними у нормальных молодых взрослых слабая). Исследования, включающие детей и пожилых пациентов, выявили более значимое влияние возраста на клиренс препарата. Поскольку ФК-варибельность процессов всасывания, связывания, распределения и элиминации, а также ФД-варибельность эффекта существенны, влияние массы тела считается значимым, если она отличается более чем на 50% от нормальной средней массы тела взрослого человека (70 кг). На практике влияние массы тела на выбор доз учитывается для детей, взрослых пациентов с необычно маленькой массой и при ожирении.

В последнем случае распределение препаратов в организме может меняться в результате изменений в процентном соотношении различных тканей организма: уменьшение жидкости и мышц в общей массе тела, повышенное содержание жировой ткани. Жир содержит меньше внеклеточной жидкости, чем другие ткани. А значит, пространство для распределения полярных препаратов, таких, например, как антибиотики, становится у этих пациентов относительно меньше, что может потребовать снижения суточной дозы, оцененной на основе мг/кг массы тела пациента. С другой стороны, пространство распределения липофильных препаратов у пациентов с ожирением остается тем же или даже увеличивается, что может потребовать некоторого увеличения суточной дозы в расчете на килограмм массы тела. Связывание, биотрансформация и экскреция препаратов также могут меняться у таких пациентов, поэтому выбор подходящей схемы дозирования в каждом конкретном случае представляет собой достаточно сложную задачу.

Интуитивно ясно, что пациент с повышенной массой тела нуждается в больших дозах препарата, чем «средний» пациент. Вычисление режима дозирования на основе пересчета дозы на килограмм массы тела или на единицы площади поверхности приведет к большим дозам для пациентов с ожирением. Тем не менее сравнительные исследования показали, что такой подход во многих случаях приводит к ошибоч-

ным результатам, влекущим выраженные проявления токсичности.

Эффективный и безопасный для «среднего» пациента режим дозирования должен быть модифицирован в случае выраженных изменений объема распределения, клиренса или периода полувыведения препарата. Так, объем распределения некоторых препаратов может быть существенно большим у пациентов с ожирением, во многом по этой причине и оцениваемые периоды полувыведения этих препаратов могут оказаться существенно большими. С другой стороны, различия в значениях клиренса между пациентами с нормальной и повышенной массой тела часто оказываются незначительными, а значит, во многих случаях нет необходимости менять суточную дозу препарата для пациентов с ожирением.

Изменения режима дозирования пациентам с ожирением могут потребоваться в случае применения препаратов, преимущественно выводимых в неизменном виде или элиминированных в результате образования конъюгатов глюкуроноида или сульфата. Клиренс креатинина может увеличиваться у этих пациентов, и почечный клиренс препарата также может расти в той же или даже большей степени. Почечная экскреция может быть повышена из-за соответствующих изменений почечного кровотока и вторично скорости клубочковой фильтрации в результате увеличения объема крови и сердечного выброса. Считается, что биотрансформация, связанная с конъюгацией с сульфатом или глюкуроновой кислотой, также обычно интенсифицируется с увеличением массы тела пациента, при этом изменение последней обычно не влияет на окислительный метаболизм.

Большое значение для корректировки доз препарата пациентам с ожирением имеет то, где распределяется этот препарат в организме. Если препарат относительно плохо распределяется в компонентах организма, характерных для людей с ожирением, понятно, что сравнимые уровни препарата будут создаваться в плазме при получении одних и тех же абсолютных его количеств пациентами с нормальной и избыточной массой тела при условии, что их мышечные массы сопоставимы. Это положение иллюстрируют интересные результаты, полученные для дигоксина. Однократная внутривенная доза 0,5 мг дигоксина была введена пяти пациентам с ожирением до и после снижения их массы тела в среднем на 46 кг. В результате у этих пациентов не наблюдалось существенной разницы между полученными уровнями препарата в крови. В другом исследовании фармакокинетика дигоксина сравнивалась у 13 пациентов с ожирением (средняя масса тела 100 кг) и у 16 пациентов, средняя масса тела которых была порядка 65 кг. Статистически значимые различия между абсолютными значениями объема распределения (порядка 950 л), клиренса (порядка 300 мл/мин) и временем полувыведения (35-40 ч) не были обнаружены. Таким образом, эти результаты свидетельствуют, что пациенты с ожирением могут получать те же абсолютные нагрузочные и поддерживающие дозы дигоксина, что и пациенты с нормальной массой тела. Если эти дозы нормировать на

килограмм массы тела, то получается, что пациентам с ожирением требуются более низкие дозы дигоксина (мг/кг). Рассчитанные же на основе средних значений в пересчете на килограмм массы тела дозы дигоксина могут привести у пациентов с избыточной массой к опасным последствиям [208].

Дозирование аминогликозидных антибиотиков (гентамицин, тобрамицин, амикацин) в расчете на килограмм массы тела также создает у пациентов с ожирением более высокие пиковые концентрации препарата в плазме. Скорее всего, это связано с тем, что молекулы этих препаратов высокополярны и плохо растворяются в липидах. Поэтому у пациентов с ожирением распределение этих препаратов в компонентах тела, связанных с избыточным весом, составляет порядка 40% от их распределения в мышечной ткани. Кажущийся объем распределения таких препаратов, оцененный в литрах, у пациентов с ожирением будет значительно больше, чем у пациентов с нормальной массой тела (19 л против 13). С другой стороны, после нормирования на килограмм массы тела кажущийся объем распределения у пациентов с ожирением будет значительно меньше, чем у пациентов с нормальной массой тела (0,185 л/кг против 0,244 л/кг). В результате расчет дозы этих препаратов в мг на килограмм идеальной массы тела (IBW) приводит к созданию концентрации препарата в крови у пациентов с ожирением ниже, а при расчете дозы на основе общей массы тела (TBW) выше, чем у обычных пациентов [208].

У некоторых липофильных препаратов (карбамазепин, фенитоин, диазепам) объем распределения в расчете на килограмм массы тела больше у пациентов с ожирением [108,208]. Значительное увеличение абсолютного объема распределения у пациентов с избыточной массой тела характерно для теофиллина, в то время как абсолютный клиренс (в мл/мин) теофиллина, который практически полностью выводится путем окислительного метаболизма, мало отличается от значений у пациентов с нормальной массой тела.

4.2. Возраст

4.2.1. Новорожденные и дети

Возраст даже в большей степени, чем размеры тела, влияет на ФК. Многие исследования говорят о том, что для достижения фармакологического эффекта у детей обычно требуются большие дозы препаратов (мг/кг), которые, кроме того, лучше ими переносятся. Тем не менее выбрать оптимальный режим терапии для детей сложнее, чем для взрослых. Необходимость более высоких доз (в мг/кг) частично объясняется тем, что общая жидкость организма и внеклеточная жидкость составляют больший процент от общей массы тела у детей по сравнению с взрослыми. Доля, относящаяся к общей жидкости организма, снижается с возрастом от 78% общей массы тела у новорожденных до 60% от массы тела у взрослого человека. Внеклеточная жидкость составляет порядка 45% от общей массы тела новорожденных, в течение пер-

вого года жизни это значение снижается, достигая значения 20-22% от массы тела, характерного для взрослого [201]. Это означает, что одна и та же доза (в расчете на килограмм массы тела) препарата, не связываемого в организме и распределяющегося в основном во внеклеточной жидкости, создает у новорожденных концентрацию в крови в два и более раз меньшую, чем у взрослых пациентов, концентрация у двухлетних детей будет порядка 70% соответствующего уровня взрослых пациентов [210].

У взрослых по сравнению с новорожденными объем распределения для большинства растворимых в воде препаратов имеет тенденцию к снижению. Липофильные лекарственные препараты могут иметь меньшие объемы распределения у новорожденных из-за возрастных особенностей жировой ткани. Содержание жира в организме детей различается в зависимости от пола и возраста. У мальчиков максимальное содержание жира в организме отмечается в период от 5 до 10 лет и постепенно уменьшается к 17 годам. У девочек наоборот, количество жировой ткани увеличивается в пубертатный период и в среднем в два раза превышает соответствующее значение для мальчиков [134]. Поскольку липофильные препараты будут иметь большие объемы распределения в организме с большим процентным содержанием жировой ткани, то, скорее всего, потребуются большие дозы для создания терапевтических концентраций препарата.

Наблюдаются также различия в степени связывания препаратов у новорожденных по сравнению с взрослыми пациентами. Концентрация альбумина у новорожденных обычно ниже 35 г/л, она медленно растет до уровня взрослого человека порядка 40-45 г/л к 10-15-летнему возрасту [365]. Степень связывания препаратов протеинами плазмы меньше у детей до года, что приводит у них к увеличению кажущихся объемов распределения препаратов. Относительно низкие значения степени связывания, характерные для этой группы пациентов, также объясняются повышением уровня билирубина, который, связываясь с альбумином, может конкурировать с препаратом за центры связывания. Снижение степени связывания также может служить объяснением необходимости увеличения доз для создания желаемой концентрации препарата в крови у новорожденных. У детей более старшего возраста степень связывания с белками плазмы остается сниженной по сравнению с этим показателем взрослых пациентов. Снижение связывания белками крови приводит к снижению общей концентрации препарата и увеличению объема распределения.

Наиболее существенное влияние возраст оказывает на процесс элиминации препаратов. Большинство препаратов, которые являются субъектами биотрансформации, элиминируют медленнее у новорожденных, чем у взрослых пациентов (например, диазепам, индометацин, меперидин, теофиллин, толбутамид) [208]. Однако известны и исключения. Так, биотрансформация некоторых ПП (карбамазепин и фенитоин) происходит быстрее у новорожденных, чем у взрослых пациентов, хотя эти данные относятся к новорожденным, матери которых получали эти пре-

параты в период беременности. Возможно, получение этих препаратов *in utero* привело к ферментативной индукции.

Хотя процесс биотрансформации многих лекарственных средств замедлен у новорожденных по сравнению со взрослыми, у детей более старшего возраста для многих препаратов (например, антипирина, фенобарбитала, карбамазепина, вальпроата, этосуксимида, теофиллина) он протекает быстрее, чем у взрослых пациентов. Скорость биотрансформации большинства лекарственных препаратов достигает максимума в возрасте между 6 мес и 12 годами, а затем снижается с возрастом. Это еще одна причина, по которой детям часто требуются более высокие дозы препарата (мг/кг), чем взрослым.

Параметры почечной составляющей общего клиренса также могут зависеть от возраста пациента. Скорость клубочковой фильтрации у новорожденных составляет менее 50% от значений, характерных для детей старшего возраста и взрослых. Но после первого года жизни с учетом нормирования на площадь поверхности тела скорость клубочковой фильтрации приближается к значениям, характерным для взрослых. В среднем, по сравнению со взрослыми, у детей старшего возраста несколько большая скорость клубочковой фильтрации [443]. Функция почечной секреции также снижена у новорожденных, и достигает значений, характерных для взрослых (с учетом площади поверхности тела), в течение первых месяцев жизни [334]. Возрастные особенности также сказываются на процессе связывания лекарств у детей.

Считается, что всасывание из ЖКТ у новорожденных неполное и более медленное, чем у взрослых. Особенно это относится к препаратам, плохо растворимым в воде. И наоборот, у детей более старшего возраста из-за повышения перистальтики и относительно больших показателей висцерального кровотока препараты всасываются быстрее, чем у новорожденных и взрослых пациентов [127]. К подростковому возрасту физиология ЖКТ обычно достигает показателей, характерных для взрослых. Кроме того, заболвания ЖКТ, свойственные детскому возрасту, также влияют на межиндивидуальную вариабельность параметров процесса всасывания лекарственных препаратов.

Вообще ФК-параметры у детей обычно вариабельны в большей степени, чем у взрослых. Это говорит о необходимости проведения процедуры ТЛМ и индивидуального подбора доз для педиатрических пациентов. В случае длительной фармакотерапии, например, противосудорожной, ТЛМ может помочь корректировать режим дозирования для поддержания концентрации препарата в крови с учетом возможных изменений индивидуальных ФК-параметров с ростом пациента [127]. Еще одним доводом в пользу индивидуализации дозирования препаратов у этой группы пациентов является тот факт, что обычно пределы терапевтического диапазона концентраций устанавливаются в ходе клинических исследований, включающих только взрослых пациентов или здоровых добровольцев.

4.2.2. Пожилые пациенты

Побочные эффекты от проводимой фармакотерапии у взрослых пациентов усиливаются и учащаются с возрастом. Одной из причин является изменение соотношения между различными тканями организма. С возрастом линейно на 10-20% снижается объем общей жидкости организма и масса мышечной ткани при соответствующем увеличении содержания жира. А значит, объем распределения липофильных препаратов, например, бензодиазепинов и барбитуратов, имеет тенденцию к увеличению, в то время как у препаратов, растворимых в воде, например, пропициллина, этот показатель уменьшается. Тем не менее результаты многих исследований говорят об обратном, а клиническая значимость изменений с возрастом объемов распределения препаратов должна рассматриваться в каждом конкретном случае [463]. Часто обнаруживается, что возраст оказывает незначительное влияние на кажущийся объем распределения лекарственных препаратов [125].

Другая, может быть даже более важная, причина возрастных особенностей ФК связана с прогрессирующим с возрастом снижением функций органов. Например, сердечный выброс снижается на 30-40% между 25 и 65 годами [93]. Скорость клубочковой фильтрации также прогрессивно снижается с возрастом после 20 лет [145]. Этот показатель уменьшается приблизительно на $1\text{мл}/\text{мин}/1.73\text{ м}^2$ в год между 20 и 90 годами. При этом параллельно снижается и скорость процесса почечной секреции и реабсорбции. Общий клиренс препаратов, выводимых в основном почечным путем, изменяется обычно в той же пропорции, как и скорость клубочковой фильтрации.

Изменения показателей процесса биотрансформации лекарственных препаратов с возрастом не так предсказуемы, как соответствующие изменения процесса выведения почечным путем. Однако известно много случаев, когда препараты, являющиеся субстратами окислительного метаболизма, были заметно менее эффективны у пожилых, чем у более молодых пациентов. Поскольку масса печени снижается в среднем после 50 лет, а также с возрастом уменьшаются показатели печеночного кровотока на 40-45%, можно ожидать изменений параметров печеночного клиренса у пожилых пациентов [571]. В исследованиях клиренса антипирина было обнаружено его снижение и возрастание периодов полувыведения у пожилых пациентов [511]. Однако на фоне значительной межличностной вариабельности клиренса антипирина у взрослых относительно небольшое, пусть даже статистически значимое, увеличение средних периодов полувыведения на 20-40% у пожилых пациентов может объясняться не только возрастными изменениями. Генетические факторы и социальные условия, табак, алкоголь, кофеин, принимаемые лекарственные препараты, хронические заболевания влияют больше, чем возраст, на межличностный разброс значений показателей процесса биотрансформации [229].

Клиренс препаратов, процесс элиминации которых зависит от кровотока, также может снижаться у

пожилых пациентов. Существенная зависимость от возраста характерна для препаратов, являющихся субстратами метаболизма во время первого прохождения.

Малоподвижный образ жизни и хронические заболевания существенно снижают концентрацию альбумина в сыворотке крови у пожилых пациентов. Связывание препаратов с высокой степенью связывания снижается с возрастом, как, например, в случае толбутамида, карбеноксолона, фенилбутазона, в то время как других (например, диазепам, салицилата) остается неизменным [386]. Снижение степени связывания во времени может привести к установлению нового стационарного распределения препарата, при котором уровень общей концентрации будет снижаться, а уровень его свободной фракции останется неизменным. Увеличение дозы препарата для поддержания общей концентрации на предыдущем уровне в такой ситуации может привести к росту свободной концентрации и, возможно, появлению побочных эффектов.

Концентрация α_1 -кислого гликопротеина меньше зависит от возраста, хотя может несколько увеличиваться, но ее межличностная вариабельность может быть результатом хронических заболеваний, характерных для пожилых пациентов [341].

Известны также различные физиологические изменения ЖКТ, связанные со старением, однако считается, что они не имеют клинической значимости. Биодоступность варьируется в зависимости от степени всасывания и влияния метаболизма первого прохождения [135]. Однако прием пищи, фармакотерапия, хронические заболевания в большей степени, чем хронологический возраст сам по себе, влияют на процесс всасывания и определяют биодоступность [463].

Таким образом, многие физиологические изменения, связанные со старением, могут по-разному влиять на ФК лекарственных препаратов и приводить к еще более выраженным межличностным различиям в фармакокинетике [521]. При этом в среднем процесс всасывания не меняется существенно у пожилых пациентов, объем распределения многих лекарственных препаратов также меняется мало, скорость метаболизма неоднозначно зависит от возраста, и только элиминация почечным путем предсказуемо меняется к старости [386,532]. Кроме того, пожилые пациенты чаще нарушают предписанный режим приема лекарственных препаратов, поэтому для этой группы пациентов важна возможность проверки комплайенса на основе данных ТЛМ. Учитывая, что хронологический возраст не всегда отражает биологическое состояние пациента, в каждом конкретном случае нельзя с точностью предсказать ФК. Все это также говорит о важности индивидуализации фармакотерапии на основе данных ТЛМ у пожилых пациентов.

4.3. Пол

Существенные различия в процессе биотрансформации лекарственных препаратов, связанные с полом, наблюдались в исследованиях на лабораторных животных. Аналогичные различия были выявля-

ны и у людей в значениях клиренса, например, для темазепама, лоразепама и оксазепама, который был значительно меньше у женщин, чем у мужчин. Клиренс ацетаминофена был приблизительно на 40% выше у мужчин по сравнению с женщинами. Вообще считается, что, если в исследованиях у людей найдены различия в ФК, зависящие от пола, необходимо изучить также влияние таких факторов, как возраст, курение, использование пероральных контрацептивов и др.

4.4. Период беременности

Возможное изменение индивидуальной ФК лекарственных препаратов в период беременности подробно рассмотрено, например, в работах [172,578]. Считается, что во время беременности изменяются секреторная и моторная функции ЖКТ, что может влиять на биодоступность лекарственных средств.

Объем распределения препаратов увеличивается во время беременности с ростом матки, плаценты и плода. Объем внеклеточной жидкости также обычно увеличивается. Концентрация белков плазмы уменьшается в этот период, что может привести к снижению степени связывания многих препаратов белками плазмы (это характерно для диазепама, вальпроата, фенитоина, фенобарбитала, лидокаина, сульфазурозола, пропранолола). Снижение степени связывания в отсутствие изменений элиминации препарата может привести к уменьшению общей концентрации препарата в крови без соответствующих изменений уровня его свободной фракции. В этой ситуации нет необходимости менять режим дозирования препарата, несмотря на видимое снижение общей концентрации препарата в плазме. Такие изменения характерны, например, для вальпроата, фенитоина и фенобарбитала, которые выводятся в основном путем биотрансформации. Клиренс карбамазепина и фенобарбитала существенно не меняется в период беременности, а клиренс фенитоина и примидона меняется только во время третьего триместра [578].

Связывание препарата протеинами плазмы обычно снижается в период беременности, при этом скорость клубочковой фильтрации возрастает. Если препарат выводится в основном почечным путем, в некоторых случаях такие изменения могут привести к необычно быстрой элиминации препарата и недопустимому снижению его концентрации в плазме. Например, клиренс ампициллина был практически на 50% выше у беременных женщин по сравнению с небеременными [408].

Необычное влияние изменений в период беременности на ФК дигоксина было выявлено в работе [208]. Клиренс дигоксина рос в период беременности параллельно росту скорости клубочковой фильтрации. Однако у 12 из 15 пациенток уровень дигоксина в плазме был более высоким в период беременности, чем после родов. Это объясняется комплексным влиянием различных изменений в организме в период беременности. Так, непочечный клиренс дигоксина, составляющий примерно 40% от общего, снижался, что частично компенсировало рост почечной состав-

ляющей клиренса. Кроме того, увеличение биодоступности дигоксина с 60 до 85% в период беременности также приводило к росту значений его концентрации в крови.

Предсказать и учесть все сложные механизмы влияния на индивидуальную ФК в период беременности без проведения процедуры ТЛМ вряд ли возможно.

4.5. Генетические факторы

Одной из основных причин различий в значениях устанавливаемой концентрации препарата в крови при получении одинаковых режимов дозирования являются межиндивидуальные различия показателей процесса биотрансформации. В любой достаточно большой группе пациентов, получающих один и тот же препарат, можно встретить субъектов, у которых этот процесс протекает быстрее или медленнее среднего, что во многом зависит от генетических факторов. Изучением роли последних в различиях чувствительности к лекарственным веществам занимается фармакогенетика.

Роль генетических факторов в объяснении общей вариации показателей метаболизма лекарственных препаратов может быть оценена сравнением фармакокинетики препарата у однояйцевых и разнояйцевых близнецов. Если межиндивидуальные различия в основном определяются генетическими факторами, то различия в скоростях метаболизма будут меньше у однояйцевых близнецов, обладающих идентичными геномами, по сравнению с разнояйцевыми, которые имеют приблизительно половину общих генов.

Так, оценки периода полувыведения антипирина, дикумарола, фенилбутозона, выводимых из организма в основном путем окислительного метаболизма, были близки у однояйцевых близнецов и имели большие межиндивидуальные различия у разнояйцевых близнецов [531]. Аналогичные результаты были получены для процесса биотрансформации других препаратов, например, нортриптилина [41], межиндивидуальные вариации параметров процесса связывания которого также во многом объясняются генетическими различиями.

С точки зрения оптимизации дозирования лекарственных препаратов на основе данных об индивидуальной ФК важны не причины, вызывающие атипичные реакции организма на некоторые лекарственные средства, а сама возможность по результатам ТЛМ пациента идентифицировать значения индивидуальных ФК-параметров для последующего подбора пациенту оптимального режима дозирования.

Значения индивидуальных ФК-параметров в популяции могут иметь распределение близкое к нормальному. Форма такого распределения напоминает симметричную колоколообразную кривую, задающую более или менее симметричное накопление значений в центре ряда варьирования и постепенное убывание их численности по мере удаления от центра (рис. 4.1). Нормальное распределение характерно для многих показателей, в том числе и касающихся проявлений

клинического эффекта, а также для значений концентрации препарата в крови, соответствующих полученной определенной дозе препарата. Нормальное распределение характеризуется определенными свойствами. Так, оно однозначно задается средним значением и дисперсией, при этом среднее значение, мода и медиана* этого распределения практически совпадают. Кроме того, если распределение нормальное, то большинство значений должны принадлежать диапазону, ограниченному средним значением \pm удвоенное стандартное отклонение, а все значения должны принадлежать диапазону «среднее значение \pm утроенное стандартное отклонение». В некоторых случаях распределение ФК-параметров может существенно отличаться от нормального, особенно при наличии в рассматриваемой популяции подгрупп пациентов с резко отличающимися значениями рассматриваемого параметра (например, субъекты, отличающиеся быстрым и медленным метаболизмом). Подробнее методы статистических проверок законов распределения и вычисления выборочных характеристик распределений рассмотрены в [27].

Популяционные ФК-исследования могут помочь выявить подгруппы пациентов с отличающимися значениями ФК-параметров и оценить степень вклада различных ковариат (covariates, факторов, или признаков) в наблюдаемую вариацию данных. Так, классическим примером популяционных исследований, которые демонстрировали двумодальное распределение, было изучение скорости ацетилирования изониазида. В полученном распределении выделялась относительно небольшая группа, характеризующаяся медленным ацетилированием и большая группа с более высокой скоростью этого процесса [551].

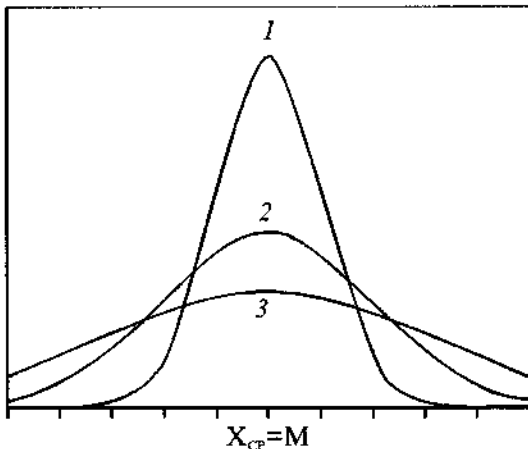


Рис. 4.1. Кривые нормального распределения (среднее значение равно M) при различных значениях среднего квадратичного отклонения σ : значения σ у каждой последующей кривой (1-2-3) больше, чем у предыдущей.

*Медиана определяется как средняя варианта, относительно которой ряд распределения делится на две равные части: в обе стороны от медианы располагается одинаковое число вариантов. Для ранжированного ряда с нечетным числом членов центральная варианта и будет его медианой. При четном числе членов ряда медиана определяется по полусумме двух соседних вариантов, расположенных в центре ранжированного ряда.

Мода — величина, или варианта, наиболее часто встречающаяся в данной совокупности.

С клинической точки зрения, если пациент отличается высокой скоростью метаболизма, или является так называемым «быстрым метаболизатором», скорее всего, значительно большие дозы препарата потребуются для создания у него терапевтического уровня концентрации в крови для достижения желаемого фармакологического эффекта. Гипотеза о более быстром метаболизме препарата у пациента может появиться еще до оценки индивидуального значения этого параметра методами моделирования. Это возможно, если в результате многократного увеличения дозы препарата у пациента не достигаются желаемые результаты от проводимой терапии, не наблюдаются побочные эффекты и, при уверенности в соблюдении режима дозирования, ТЛМ демонстрирует неожиданно низкие значения концентрации в крови. И наоборот, если относительно низкие дозы препарата приводят к побочным эффектам, а при уверенности в соблюдении пациентом режима приема препарата ТЛМ демонстрирует неожиданно высокие значения концентрации препарата в крови, — возможно, пациент является «медленным метаболизатором». Точнее установить, значение какого именно ФК-параметра существенно отличается от среднего популяционного, поможет их идентификация по данным ТЛМ на основе моделирования.

4.6. Патологические состояния

Межиндивидуальная вариация реакций на проводимую лекарственную терапию во многом определяется различными патологическими состояниями, влияющими на фармакокинетику. Традиционные ФК-исследования проводятся на малочисленной группе молодых здоровых добровольцев, что дает крайне ограниченную информацию о межиндивидуальной вариативности ФК-параметров препарата. Поэтому в последние годы клинические исследования новых лекарственных средств часто включают выборку субъектов из той реальной популяции пациентов, которая впоследствии и будет получать лекарственную терапию этим препаратом.

4.6.1. Заболевания почек

Как мы говорили, наиболее распространенным показателем почечной функции является клиренс креатинина, который может быть измерен или оценен по значениям креатинина в крови [277]. Поскольку креатинин мало участвует в процессе почечной секреции и реабсорбции, клиренс креатинина является хорошим показателем скорости клубочковой фильтрации. Известно также, что он является достаточно точным показателем общей функции почек. Нормальные значения клиренса креатинина, отнесенные к 1.73 м^2

поверхности тела, оцениваются как 140-180 л/сут или 100-125 мл/мин. Значения порядка 20-50 мл/мин ассоциируют со средней тяжестью нарушений функции почек, а меньше 10 мл/мин — крайней тяжести.

Как показано в разделе, посвященном основным математическим моделям фармакокинетики, для многих лекарственных препаратов почечный клиренс может быть выражен как произведение клиренса креатинина на специфическую для данного препарата константу. Тогда общий клиренс препарата, представляющий собой сумму клиренсов почечным и непочечными путями, представляет собой линейную функцию от клиренса креатинина [152]. И в настоящее время это соотношение является базовым для индивидуализации терапии пациентам с нарушенной функцией почек. Подробнее это регрессионное соотношение рассмотрено в разделе, посвященном популяционному моделированию.

Большинство антибиотиков циклоспоринового и аминогликозидного ряда, пенициллин, флуцитозин, ванкомицин, литий, большинство диуретиков могут служить примерами препаратов, более чем на 80% выводимых почечным путем [69]. Общий клиренс этих препаратов при заболеваниях почек составляет менее 20% соответствующего значения у пациентов с нормальной почечной функцией.

Известен достаточно простой способ пересчета периода полувыведения препарата для пациентов с нарушениями почечной функции по относительно ограниченной информации о ФК препарата у пациентов с нормальной почечной функцией [556]. Для этого необходимы данные о периоде полувыведения препарата у пациентов с нормальной функцией почек ($T_{1/2}^1$, соответствующее значение константы скорости выведения: $K_1=0.693/T_{1/2}^1$) и о f — доле почечной составляющей общего клиренса. Тогда константа скорости почечного выведения вычисляется как $f \cdot K_p$, а константа скорости непочечного выведения как $(1-f) \cdot K_r$. Пусть s — отношение значений клиренса креатинина у пациентов с почечной дисфункцией и с нормальной функцией почек. Тогда значение константы скорости почечной экскреции снижается по сравнению с нормальными значениями в s раз. При этом считается, что заболевание почек не приводит к изменению значения константы скорости выведения непочечным путем. Теперь для пациентов с почечной дисфункцией значение константы скорости элиминации будет задаваться выражением:

$$K_2 = f \cdot s \cdot K_1 + (1-f) \cdot K_r,$$

а соответствующее значение периода полувыведения, как обычно, выражением: $T_{1/2}^2 = 0.693/K_2$.

Этот подход применим для большинства лекарственных препаратов [208]. Метод предполагает отсутствие влияния заболеваний почек на процесс непочечного выведения препарата из организма. Хотя для некоторых препаратов в литературе встречается упоминание о наличии такого влияния. Его механизм еще до конца не изучен, однако исследования [326, 388] продемонстрировали ускорение окислительного метаболизма в эндоплазматическом ретикулуме печени

некоторых лекарственных препаратов у пациентов с уремией.

Традиционные методы позволяют использовать уровень креатинина в крови для оценки клиренса креатинина и функционального состояния почек только при условии его стационарности и нормального образования. При нарушении этих условий у больных с острой почечной недостаточностью или нестабильной почечной функцией для оценки клиренса креатинина по значениям его уровня в крови может быть применен метод [277], подробно рассмотренный нами в Приложении.

Увеличение значений периодов полувыведения лекарственных препаратов у пациентов с нарушениями почечной функции приводит к необходимости изменения стандартного режима дозирования во избежание накопления препарата в организме и риска побочных эффектов, что предполагает снижение суточной дозы препарата и более редкое его дозирование. Большое число работ посвящено коррекции режимов дозирования препаратов для пациентов со сниженными значениями клиренса креатинина на основе принципов ФК [69,82,115]. Однако более точно подобрать индивидуальный режим дозирования можно методами моделирования на основе данных ТЛМ. Особенно это важно для пациентов с болезнями почек, периодически проходящих процедуру гемодиализа, при которой основными факторами, определяющими выведение препарата из крови, являются молекулярная масса, степень липофильности и связывания препарата белками плазмы, показатели кровотока и гематокрит, а также характеристики аппаратуры. Наиболее просто удаляются из крови растворимые в воде препараты с молекулярной массой менее 500 дальтон, с относительно небольшими значениями объема распределения и низкой степенью связывания белками плазмы [209].

Кроме того, различные заболевания почек могут изменять степень связывания некоторых препаратов в организме, что в свою очередь влияет на клиренс путем биотрансформации. Подробнее вопрос влияния степени связывания препаратов на их ФК и возможные при этом сценарии корректирования режимов дозирования рассматриваются нами в соответствующем разделе. Процедура гемодиализа также может влиять на процесс связывания препаратов белками плазмы, и известно, что такое влияние определяется различными факторами [167,325,392]. ФК и клинические аспекты метаболизма лекарственных препаратов у пациентов с заболеваниями почек подробно анализируются в работе [530].

4.6.2. Заболевания печени

Если биотрансформация в печени является важным путем выведения лекарственного препарата, нарушение печеночной функции может привести к изменениям в его ФК. Клиническая значимость таких изменений зависит от типа и степени тяжести заболевания печени и ФК самого препарата. Так, например, в обзоре, включающем 30 исследований боль-

шого числа лекарственных препаратов, только приблизительно для 60% исследованных препаратов наблюдалась статистическая значимость различий показателей элиминации у пациентов с заболеваниями печени и при их отсутствии [566]. По меньшей мере, пять категорий заболеваний печени потенциально могут менять фармакокинетику препарата: 1) хронические заболевания печени, 2) острый гепатит, 3) печеночная недостаточность, вызванная лекарственными препаратами, 4) холестаза, 5) онкологические заболевания. Кроме того, для характеристики возможного влияния лекарственных препараты классифицируются по степени связывания белками плазмы и индексу их печеночной экстракции.

Во многих случаях влияние заболеваний печени на ФК препарата непредсказуемо, это, скорее всего, объясняется сложностью самого процесса биотрансформации. Изменения, вызываемые заболеваниями печени, могут относиться к метаболизирующей способности ферментов, процессу связывания препарата белками плазмы, печеночному кровотоку. Кроме того, некоторые системы ферментов более чувствительны к рассматриваемым изменениям, другие — менее. Такая непредсказуемость требует индивидуального рассмотрения и подбора доз препарата для каждого пациента с заболеваниями печени. Обзор изменений в ФК и соответствующие корректировки режимов дозирования некоторых лекарственных препаратов для пациентов с различными заболеваниями печени даны, например, в работах [53,439].

Как мы говорили, моделью для оценки печеночной функции обычно служит клиренс антипирина. Среднее нормальное значение клиренса антипирина составляет 51 мл/мин. Так, по сравнению со здоровыми добровольцами, для которых среднее значение периода полувыведения антипирина было оценено как 12 ч, у пациентов с циррозом печени и хроническим гепатитом это значение увеличилось до 34 и 26 ч соответственно. А у отдельных пациентов эти значения доходили даже до 50 ч. С другой стороны, у пациентов с острым гепатитом или обтурационной желтухой среднее значение периода полувыведения антипирина относительно мало отличалось от нормальных значений [208].

Элиминация препаратов с низким значением отношения печеночной экстракции, выводимых в основном путем биотрансформации в печени, определяется главным образом активностью метаболизирующих ферментов. А значит, изменение параметров элиминации таких препаратов зависит от наличия и степени влияния конкретного заболевания печени на метаболизирующую способность ферментов. Например, показатели процесса биотрансформации варфарина, фениитоина, салицилата мало меняются у пациентов с заболеваниями печени, в то время как клиренс диазепама, теофиллина, циметидина, флуоксетина значимо снижается у этих пациентов по сравнению со средними значениями [208].

Для препаратов с высокой печеночной экстракцией характерны две схемы влияния заболеваний печени на процесс их биотрансформации. После перо-

рального введения метаболизм первого прохождения будет менее выражен у пациентов с циррозом печени по сравнению со «средними» пациентами, а значит, одна и та же пероральная доза может создавать более высокую пиковую концентрацию в плазме у пациентов с циррозом за счет увеличения системной биодоступности. После того, как препарат достигает кровотока, его клиренс ниже у пациентов с циррозом, чем у «средних» пациентов, из-за ухудшения печеночной перфузии и снижения активности печеночных ферментов. Индоцианин зеленый, связывающийся альбумином сыворотки крови и очень быстро метаболизирующийся в печени, может использоваться для оценки печеночного кровотока [208]. Приведем результаты некоторых исследований препаратов с высокой степенью печеночной экстракции. Например,

- **лидокаин:** клиренс снижается у пациентов с ортостатической гипотензией в зависимости от снижения артериального давления и печеночного кровотока;

- **пропранолол:** клиренс и степень связывания снижаются, а биодоступность возрастает у пациентов с алкогольным циррозом, что может приводить к трехкратному росту уровня свободной концентрации препарата в плазме;

- **метопролол:** клиренс снижается, а биодоступность возрастает у пациентов с циррозом печени;

- **некоторые пероральные анальгетики:** существенно увеличивается биодоступность у пациентов с циррозом;

- **нифедипин:** снижается клиренс более чем на 50%, связывание белками плазмы снижается практически вдвое, растет биодоступность у пациентов с циррозом, т.е. **ФК меняется у пациентов с заболеваниями печени** [208].

У пациентов с заболеваниями печени могут наблюдаться изменения показателей связывания препаратов белками плазмы. Основным механизмом такого влияния считается снижение концентрации сывороточного альбумина, однако накопление эндогенных веществ (билирубина), также может уменьшать степень связывания. Как мы говорили, влияние изменения степени связывания на кажущийся объем распределения препаратов зависит от соотношения степени связывания препарата в плазме и тканях. Поскольку метаболическая активность может варьироваться в зависимости от типа и продолжительности заболевания печени, результат, к которому приводит изменение степени связывания препаратов с низкой печеночной экстракцией и в большой степени связываемых белками плазмы не так однозначен. Если из-за заболевания печени у пациента снижается степень связывания препарата, но не изменяется способность печени к биотрансформации этого препарата, то общая концентрация препарата в плазме снижается, поскольку общий клиренс таких препаратов зависит от его свободной концентрации. Это может приводить к улучшению фармакологического ответа или появлению побочных эффектов, несмотря на неожиданно низкие значения общей концентрации препарата в крови. Иллюстрацией может служить уча-

щение и усиление побочных эффектов при терапии вальпроатами у пациентов с заболеваниями печени [125]. Фармакокинетика некоторых других противосудорожных препаратов с низкой печеночной экстракцией и в высокой степени (более 75-85% в пределах терапевтических концентраций) связываемых белками плазмы, таких, как фенитоин и карбамазепин, также может оказаться чувствительной к изменениям параметров процесса связывания [567].

ФК препаратов с низкой печеночной экстракцией, не зависящая от степени связывания, например, этосуксимида (сродство с белками плазмы менее 30% в терапевтическом диапазоне концентраций), меняется у пациентов с заболеваниями печени минимально.

Клиренс препаратов с высокой степенью печеночной экстракции не зависит от параметров процесса связывания, а практически полностью определяется печеночным кровотоком. Однако уровень концентрации свободной фракции препарата будет выше среднего у пациентов со сниженными показателями связывания и ниже с ростом степени связывания. Поэтому обычные значения общей концентрации препарата в крови в пределах среднего терапевтического диапазона могут оказаться потенциально или более токсичными, или менее эффективными в зависимости от направления изменений степени связывания у пациента. Хотя эти изменения, например, для пропранолола и препаратов со сходными свойствами, имеют скорее теоретическое, чем практическое значение. Обычное отсутствие значимых клинических проблем, скорее всего, связано с широким диапазоном терапевтических концентраций, характерным для большинства таких препаратов, и с тем, что эти препараты в большой степени связываются α_1 -кислым гликопротеином, концентрация которого скорее повышается, чем снижается при патологических состояниях [208].

Нарушение функции печени может существенно влиять на ФК препарата, и индивидуальная степень такого влияния не может быть предсказана заранее. В отличие от относительно надежного и рутинно измеряемого показателя почечной функции, в настоящее время в клинической практике не существует достаточно простого теста для количественной оценки способности печени трансформировать лекарственные препараты.

С учетом различий между лекарственными средствами, степени тяжести заболевания печени и индивидуальных различий предсказать изменения в ФК препарата у каждого пациента крайне сложно. Различные исследователи наблюдали существенные расхождения между предсказанными на основе общих принципов фармакокинетики и реально наблюдаемыми изменениями [566,567]. Вопрос клинической значимости влияния заболеваний печени на ФК, необходимость пациентам с заболеваниями печени корректировать режим дозирования по сравнению со стандартным не имеет однозначного ответа. Можно сказать, что риск побочных эффектов в этой группе пациентов выше, чем у пациентов без заболеваний печени. Поэтому начальная доза препарата должна

быть сравнительно невысокая с постепенным увеличением ее до достижения желаемого эффекта и внимательным наблюдением за проявлениями побочного действия. В такой ситуации еще большее значение имеет учет индивидуальной ФК по данным ТЛМ.

4.6.3. Сердечно-сосудистые заболевания

Ухудшение показателей печеночной перфузии часто наблюдается при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, характеризующихся венозным застоем. Такие нарушения, связанные со снижением сердечного выброса, могут снижать клиренс пропранолола, лидокаина и других препаратов с высокой степенью печеночной экстракции. Так, различные исследователи демонстрировали зависимость уровня стационарной концентрации лидокаина в крови от сердечного индекса и печеночного кровотока [507]. Снижение клиренса лидокаина у пациентов со сниженными значениями сердечного выброса приводят к необходимости уменьшения дозы препарата из-за риска побочных эффектов. Изменения в ФК антиаритмиков могут происходить у пациентов с венозным застоем, однако величина и направление таких изменений не всегда предсказуемы. Более того, ФК этих препаратов становится более вариабельной и менее предсказуемой у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, риск побочных эффектов также возрастает [572].

Нарушения сердечной деятельности могут влиять и на процесс биотрансформации некоторых лекарственных препаратов (например, снижается клиренс аминопирина), и механизм этого влияния до конца не изучен. Изменения функции сердца могут отражаться и на показателях связывания препаратов в плазме и тканях. Кроме того, есть данные, что некомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания могут влиять на процесс всасывания некоторых препаратов, например, фуросемида. Это влияние может быть объяснено и с точки зрения физиологии ЖКТ: изменение моторики ЖКТ, изменение времени прохождения, ухудшение показателей кровотока и др. [527].

4.6.4. Дисфункция щитовидной железы

Дисфункция щитовидной железы может влиять практически на все ФК-процессы, и этот вопрос детально рассмотрен, например, в работе [385].

В частности, биодоступность рибофлавина увеличивается при гипотиреозидизме и снижается при гипертиреозидизме из-за соответствующих изменений моторики и изменения скорости продвижения содержимого ЖКТ. Аналогично, концентрация дигоксина в крови может быть ниже у пациентов с гипертиреозидизмом из-за снижения его биодоступности. Показатели почечного кровотока могут снижаться при гипотиреозидизме и возрастать при гипертиреозидизме, в этом же направлении может меняться и почечный клиренс лекарственных препаратов. Данные литературы об этом процессе достаточно противоречивы, и этот вопрос нуждается в дополнительном изучении.

Обычно активность печеночных микросомальных ферментов снижается при гипотиреозидизме и возрастает при гипертиреозидизме. Считается, что окислительный метаболизм антипирина, пропранолола, метопролола, теофиллина протекает более интенсивно при гипертиреозидизме, клиренс же других препаратов, например, диазепама, варфарина, фенитоина практически не меняется [208].

4.6.5. Ожоговая травма

Степень тяжести ожоговой травмы во многом определяет физиологические изменения, которые приводят к непредсказуемым изменениям ФК лекарственных препаратов. Так, некоторые исследователи наблюдали возрастание скорости клубочковой фильтрации у пациентов с ожогами. Многие исследователи подчеркивали, что это частично объясняет, почему для этой группы пациентов требуются более высокие дозы, например, аминогликозидов, ванкомицина, циметидина [208]. Авторы [206] пришли к заключению, что процедура ТЛМ может помочь подобрать таким пациентам индивидуальную антибактериальную терапию.

И это далеко не полный перечень патологических состояний (в список можно включить также кистозный фиброз, острые респираторные заболевания и др.), которые могут тем или иным образом влиять на фармакокинетiku лекарственных средств. Мы охарактеризовали основные механизмы такого влияния на примере лишь небольшого числа лекарств. Однако даже эта, в некоторой степени ограниченная информация, демонстрирует, что ФК-вариабельность возрастает при патологических состояниях, которые влияют на процессы всасывания, распределения и элиминации препарата. Пациенты при этом в еще большей степени нуждаются в тщательном подборе режимов дозирования под контролем ТЛМ.

4.7. Взаимовлияния лекарственных препаратов

Прием пациентом только одного лекарственно-го препарата является скорее исключением, чем правилом. Поэтому одной из важнейших проблем при назначении фармакотерапии становится учет возможных взаимовлияний лекарственных препаратов. Вообще различают два типа взаимодействия лекарственных препаратов — фармакодинамическое, при котором эффект от действия одного препарата изменяет качественно или количественно эффект от другого препарата, не изменяя концентрацию второго препарата в организме. При фармакокинетическом взаимодействии (пример — гетероиндукция) один препарат изменяет ФК-параметры другого, и при этом изменяется концентрация второго препарата. ФК-взаимовлияние — достаточно распространенное явление, и в дальнейшем мы будем рассматривать именно такой тип взаимодействия.

Достаточно много работ демонстрируют ФК-взаимовлияние препаратов, увеличивающее риск появле-

ния побочных эффектов при политерапии. Однако клиническая значимость и реальная степень риска неодинакова для различных групп препаратов. Авторы работы [305] предположили, что клинически значимое взаимовлияние относится в основном к таким лекарственным препаратам, как антикоагулянты, сердечные гликозиды, антиаритмики, противосудорожные препараты, симпатомиметические амины, гипотензивные, гипогликемические и цитотоксические препараты. ФК-взаимовлияние лекарственных средств может затрагивать практически все ФК-процессы.

4.7.1. Взаимодействие препаратов на этапе всасывания в ЖКТ

Взаимовлияние препаратов на этапе всасывания в ЖКТ рассматривается в одной из работ, например, констатирующих значительное снижение абсорбции большинства тетрациклинов при их одновременном приеме с антацидами, особенно содержащими алюминий [314]. С тех пор было обнаружено влияние антацидов на процесс всасывания и других лекарственных препаратов. Под влиянием антацида может снижаться всасывание антикоагулянтов группы кумарина [350], сульфаниламидов [50], дигоксина [230], фенитоина [110]. Избежать этого можно приемом препаратов с некоторым временным интервалом [208]. Антациды могут взаимодействовать с другими лекарствами химическим путем, ионизируя молекулы препаратов (антикоагулянты группы кумарина), что затрудняет их прохождение через клеточные мембраны стенки кишечника, путем образования нерастворимых комплексов (тетрациклины), а также физиологическим путем, замедляя прохождение препаратов по ЖКТ. Конечный же результат такого влияния антацидов зависит от степени преобладания того или иного механизма.

Большой интерес представляет взаимодействие между дигоксином и различными антибиотиками при их совместном применении [335]. При пероральном введении дигоксин медленно всасывается, значительная часть дозы может попасть в нижний отдел кишечника, где превращается в неактивные метаболиты под действием бактериальной флоры. Бактериальный метаболизм снижает биодоступность дигоксина из медленно растворимых лекарственных форм у большого числа пациентов, а в некоторых случаях и из быстро растворимых форм. Некоторые антибиотики, включая тетрациклин и эритромицин, действуют на бактериальную флору и снижают бактериальный метаболизм дигоксина [335], что приводит к росту концентрации дигоксина в крови и в связи с этим к возможным проявлениям побочного действия. Однако известно, что другие антибактериальные препараты, например, неомицин, могут снижать биодоступность дигоксина [336], и механизм такого взаимодействия еще до конца не изучен. Физиологические механизмы, заключающиеся в изменении скорости прохождения одного препарата по ЖКТ и времени его контакта со слизистой кишечника при совместном приеме с другим препаратом, лежат в основе повышения

степени всасывания дигоксина при его совместном применении с пропантелином [230] и понижении степени всасывания дигоксина при совместном применении с метоклопрамидом [230].

Таким образом, уже несколько примеров демонстрируют, что взаимодействие препаратов на этапе всасывания многогранно и может объясняться различными механизмами. Кроме того, как мы говорили в соответствующем разделе, прием пищи и ее состав может существенно влиять на процесс абсорбции лекарственных препаратов из ЖКТ.

4.7.2. Взаимодействие препаратов на этапе распределения

Конкуренция между препаратами в процессе связывания белковыми молекулами плазмы является довольно распространенным типом взаимодействия в случае, когда препараты присутствуют в плазме в количествах, соизмеримых с числом мест связывания. В литературе можно найти достаточно много примеров такого взаимодействия при совместном применении лекарственных средств. Этот тип взаимодействия обычно приводит к заметным изменениям ФК препарата, вытесненного из мест связывания. Однако такие изменения редко имеют существенное клиническое значение. Это объясняется теми же причинами, что и отсутствие во многих случаях клинической значимости изменений степени связывания лекарственных препаратов при различных патологических состояниях. Схематично эту ситуацию можно описать следующим образом. Допустим, пациент получал один препарат, после чего ему был назначен еще один, конкурирующий с первым за одни и те же места связывания, и в результате степень связывания в плазме первого препарата снижается. В такой ситуации результат изменения степени связывания определяется характеристиками самого препарата. Так, если процесс элиминации этого препарата зависит в большей степени от возможности элиминирующих органов, чем от кровотока, клиренс этого препарата из плазмы будет увеличиваться из-за роста свободной фракции препарата. А значит, общий уровень этого препарата в крови будет снижаться, в то время как уровень свободной фракции останется тем же, что и до назначения другого препарата. Такая ситуация обычно не требует изменения режима дозирования. Так, добавление вальпроата к противосудорожной терапии фенитоином, приводит к снижению стационарной концентрации второго в крови в результате вытеснения фенитоина вальпроатом из центров связывания [381]. Снижение связывания приводит к возрастанию клиренса и кажущегося объема распределения фенитоина. Тем не менее свободная концентрация фенитоина в крови остается практически неизменной, несмотря на снижение его общего уровня, а значит, в этом случае коррективка дозы не требуется [381].

Исследователи пришли к выводу, что такая конкуренция приводит к клинически значимым последствиям и изменениям показателей эффекта только для препаратов, объем распределения которых не превы-

шает 0.1 л/кг, а степень связывания превышает 90% [87,211]. В работе [211] показано, что полное вытеснение препарата, связываемого на 90%, с объемом распределения около 0.1 л/кг, приводит к двукратному увеличению уровня свободного препарата в крови. При более высоком показателе связывания и той же величине кажущегося объема распределения влияние конкурентного связывания становится большим. И наоборот, с ростом объема распределения при той же степени связывания, влияние конкуренции будет меньше.

Примером физико-химического взаимодействия препаратов на этапе распределения может служить повышение растворимости фенобарбитала в липидах в присутствии этанола [67].

4.7.3. Взаимодействие препаратов на этапе элиминации

На процесс почечного выведения лекарственных препаратов может влиять прием других препаратов, меняющих рН мочи, и соответственно, ухудшающих или усиливающих процесс почечной реабсорбции, препаратов, влияющих на процесс почечной секреции, а также препаратов, изменяющих скорость клубочковой фильтрации или показатели кровотока.

Канальцевая реабсорбция слабых кислот и слабощелочных соединений зависит от значений рН первичной мочи. Изменяя ее реакцию, можно повысить или понизить степень ионизации вещества. Чем меньше степень ионизации, тем выше липофильность вещества, и тем, соответственно, интенсивней его реабсорбция в почечных канальцах. Вещества, в большей степени ионизированные, лучше выводятся почками. Так, например, для пациентов, получающих амфетамин или препараты со сходными свойствами, возрастает риск побочных эффектов даже при относительно небольших изменениях рН мочи [45]. Практическое значение имеет усиление или, соответственно, уменьшение почечного выведения препаратов — слабых кислот — при сдвиге реакции мочи в щелочную или кислотную сторону: барбитуратов, фенилбутазона, салицилатов, стрептомицина, большинства сульфаниламидов и др. Напротив, выведение слабых оснований усиливается при закислении мочи и уменьшается при ее подщелачивании (амитриптилин, амфетамин, хинин, хлорохин, имипрамин, хинакрин и др.) [30].

Фуросемид — диуретик, действие которого заключается в ингибировании активного транспорта хлорида в петле Генле. Такое влияние на почечную функцию может изменять почечное выведение некоторых лекарственных препаратов. Исследования показали, что фуросемид снижает клиренс инулина, применяющегося для оценки скорости клубочковой фильтрации [518]. Фуросемид снижает также почечный клиренс гентамицина и цефалоридина. Существует мнение, что он может увеличивать риск ототоксичности при терапии аминогликозидами и нефротоксичность при терапии цефалоридином, особенно у пациентов с нарушениями функций почек [208].

Хотя дигоксин и хинидин используются в комбинации при лечении сердечной аритмии уже более

50 лет, только с 1978 года в литературе стали появляться работы, демонстрирующие клинически значимое взаимодействие между этими препаратами [176]. С тех пор анализу этого взаимодействия посвящено большое число работ, авторы которых пытались объяснить достаточно сложный механизм взаимодействия этих двух препаратов при их совместном применении. Стационарные концентрации дигоксина возрастают в присутствии хинидина, т.к. последний значительно снижает клиренс дигоксина. Поскольку хинидин не влияет на клиренс креатинина, он, скорее всего, ингибирует процесс почечной секреции дигоксина. Однако было замечено, что степень изменения почечной составляющей клиренса не может полностью объяснить степень соответствующих изменений концентрации дигоксина в крови. Предположения об ингибировании также и непочечной составляющей клиренса дигоксина хинидином были подтверждены работой [194], демонстрирующей значительное снижение общего клиренса дигоксина в присутствии хинидина у пациентов с почечной недостаточностью (концентрация креатинина в крови порядка 10.2-16.8 мг/дл). Кроме того, авторы работы [322] показали, что влияние хинидина на почечный клиренс дигоксина является зависящим от дозы (или от концентрации) хинидина в крови. Механизм взаимодействия этих лекарственных препаратов усложняется, поскольку хинидин снижает еще и кажущийся объем распределения дигоксина (скорее всего, посредством снижения связывания дигоксина в тканях) [239]. Считается, что хинидин вытесняет дигоксин из центров связывания в тканях, в том числе миокарда [24]. Кроме того, последние результаты ФК-моделирования поведения дигоксина в организме на основе двухкамерной модели демонстрируют изменения значений скоростных констант обмена между камерами при добавлении хинидина к терапии дигоксином. При одновременном приеме этих двух препаратов наблюдается также их ФД-взаимовлияние. Так, авторы [547], изучая соотношение между концентрацией дигоксина в крови и эффектом от его приема совместно с хинидином на собаках, пришли к выводу, что рост уровня дигоксина в крови в присутствии хинидина не сопровождается пропорциональным увеличением показателей эффекта от приема дигоксина. А значит, хинидин не только ингибирует элиминацию, но, возможно, и инотропный эффект дигоксина. Последнее заключение, по мнению самих авторов, должно с большой осторожностью быть перенесено в клиническую практику, только после дополнительного изучения клинического эффекта дигоксина в присутствии хинидина.

Взаимодействие препаратов на этапе биотрансформации, приводящее к гетероиндукции или ингибированию этого процесса, обсуждалось нами в разделе «Кинетика метаболитов». Известен целый ряд примеров угнетения процесса биотрансформации одного препарата другим, что может приводить к росту концентрации препарата в организме и повышению риска побочных эффектов. Например, в присутствии флюрамфеникола увеличиваются периоды полувыведения дифенилгидантоина, толбутамида и дикумарола [42].

Многие препараты, наоборот, обладают индуцирующими свойствами и могут ускорять биотрансформацию других препаратов путем индукции микросомальных ферментов печени. Под влиянием таких препаратов увеличивается скорость процессов окисления, гидроксирования и образования глюкуронидов. Например, рифампин считается потенциальным индуктором печеночной биотрансформации, его взаимодействие с другими препаратами рассматривается в работе [590]. Время, требуемое для установления нового значения скорости процесса биотрансформации, различно и зависит от характеристик индуктора. Индукция процесса биотрансформации может приводить к снижению эффективности терапии, а также к росту побочных эффектов в случае образования метаболитов, обладающих токсическими свойствами. Анализ клинической значимости ферментативной индукции и ингибирования приведен в работе [395].

4.8. Алкоголь, курение и различные диеты

Влиять на процесс биотрансформации могут не только лекарственные препараты, но и алкоголь, курение и различные диеты.

Разрушительное влияние хронического алкоголизма на печень хорошо известно. Биотрансформация в печени многих лекарственных препаратов снижается у пациентов с алкогольным циррозом. Однако хронический алкоголизм влияет на этот процесс и у людей, не страдающих заболеваниями печени. Было установлено, что острая интоксикация этанолом ингибирует процесс биотрансформации [451], например, элениума, что во многих случаях приводит к более глубокому седативному эффекту. Этанол также может и стимулировать биотрансформацию некоторых лекарственных препаратов (например, мепробамата, фенбарбитала), особенно при его повторяющемся введении [367]. Через 4-8 нед после прекращения приема этанола их скорости выведения восстанавливались.

Дым, образующийся при курении табака, представляет собой смесь различных компонентов, в основном газов, но он также содержит и водорастворимые частицы, включая никотин, и липофильные частицы, а также полициклические ароматические углеводороды. Полициклические ароматические углеводороды и другие составляющие табачного дыма являются потенциальными ферментативными индукторами различных ферментов, принимающих участие в биотрансформации лекарственных препаратов. Например, было показано, что у хронических курильщиков ускоряется биотрансформация никотина, фенацетина, антипирина, теофиллина, имипрамина, пропранолола и др., что в некоторых случаях приводит к необходимости увеличения дозы препарата. Анализ влияния курения на процесс биотрансформации лекарственных препаратов приведен, например, в работах [147,291].

Изменение метаболизма теофиллина при табакокурении является одним из наиболее ярких примеров клинической значимости такого влияния, поскольку теофиллин характеризуется относительно низким те-

рапевтическим индексом. Клиренс теофиллина возрастал в среднем от 44.5 мл/мин/1.73 м² до 100 мл/мин/1.73 м² у курильщиков [258]. Наблюдения различных авторов говорят о необходимости практически двукратного увеличения средней дозы теофиллина пациентам-курильщикам для достижения средних эффективных концентраций.

Различные диеты и специфическая пища также могут влиять на процесс биотрансформации препаратов. Так, например, когда обычный рацион питания здоровых людей был заменен низкоуглеводной высокопротеиновой диетой, период полувыведения антипирина снижался в среднем с 16 до 10 ч, а теофиллина — с 8 до 5 ч. При последующей смене диеты на высокоуглеводную низкопротеиновую периоды полувыведения этих препаратов возвращались к исходным значениям. Добавление к стандартной диете углеводов приводило к увеличению периодов полувыведения препаратов, а добавление белков — к их снижению [293].

Клиренс лекарственных препаратов с достаточно высокими значениями индекса печеночной экстракции (больше 0.5), например, лидокаина и пропранолола, может оказаться чувствительным к **изменениям показателей печеночного кровотока**. Такое взаимодействие может происходить, если эти препараты даются

вместе с другими, влияющими на показатели сердечного выброса или печеночного кровотока. В качестве примера такого взаимовлияния можно назвать ухудшение элиминации лидокаина пропранололом, снижающим сердечный выброс и печеночный метаболизм [387].

Мы показали, что существует достаточно большое число факторов, которые потенциально могут влиять на фармакокинетику лекарственных препаратов. Некоторые изменения клинически незначимы, другие требуют корректировки средних режимов дозирования, рассчитанных на основе традиционных ФК-исследований нового лекарственного препарата у ограниченного числа субъектов. Поэтому факторы, оказывающие клинически значимое влияние на ФК, а также подгруппы пациентов с особыми значениями ФК-параметров должны быть выявлены еще на стадии клинических исследований. Кроме того, необходимо хранить и использовать информацию о поведении препарата у определенной популяции пациентов. Помочь в решении этих задач может популяционное моделирование. На основе популяционного моделирования появляется возможность подбирать пациенту индивидуальную терапию по данным ТЛМ с учетом имеющихся отклонений от средней ФК и с учетом индивидуальной ФД.

5. ПОПУЛЯЦИОННОЕ ФК/ФД-МОДЕЛИРОВАНИЕ

5.1. Различные типы ФК/ФД-исследований

Традиционные ФК/ФД-исследования лекарственных препаратов проводятся на первой фазе клинических исследований для определения ФК-характеристик, установления максимально переносимой дозы, демонстрации корреляции между концентрацией препарата и/или метаболита и фармакологическим эффектом (эффективность или безопасность), выявления основных путей метаболизма, установления базовой модели кинетики препарата (линейные или нелинейные процессы) и т.д. Поскольку дизайн таких исследований предполагает измерение у каждого субъекта достаточного числа концентраций препарата в тест-тканях в интервале дозирования, для количественной обработки получаемых результатов применимы все традиционные и хорошо разработанные процедуры анализа данных кинетических исследований. Существенным недостатком традиционного подхода является высокая стоимость таких исследований и как результат — уменьшение числа включаемых в исследование субъектов. При этом оценить межиндивидуальную вариабельность ФК/ФД-параметров невозможно. Кроме того, дополнительные исследования требуются для оценки влияния различных патофизиологических факторов, выявления подгрупп пациентов с резко отличающимися значениями ФК-параметров, изучения влияния различных схем дозирования, взаимодействия препаратов и т.д.

В свою очередь, лаборатории, проводящие ТЛМ, накапливают огромный материал, представляющий собой соотношение режима дозирования и соответствующих концентраций изучаемого препарата у огромного числа пациентов. Ценность этих данных состоит в том, что они гораздо лучше отражают реальные характеристики изучаемой популяции пациентов и межиндивидуальную вариацию реакций на получаемые реальные схемы дозирования препарата. Поскольку процедура ТЛМ чаще проводится в случаях, когда стандартные схемы лечения не приводят к ожидаемым результатам, среди таких данных встречаются достаточно редкие клинические случаи. Кроме того, данные ТЛМ могут относиться не только к моно-, но и к политерапии. При этом появляется возможность оценить ФК-взаимовлияние препаратов, входящих в состав комбинированной терапии [178]. Анализ этих ФК-данных не сопряжен с дополнительными экономическими затратами, так как они были получены в рамках проведения рутинной процедуры ТЛМ.

По сравнению с традиционными ФК-исследованиями такие популяционные исследования обладают преимуществами, т.к. позволяют оценить:

- ♦ распределение ФК-параметров у популяции пациентов, реально получающих изучаемую фармакотерапию;
- ♦ межиндивидуальную вариабельность значений ФК-параметров;
- ♦ влияние на фармакокинетику различных демо-

графических и физиологических показателей (пол, возраст, курение, почечная и печеночная функция и т.п.);

♦ влияние на фармакокинетику различных заболеваний ЖКТ, почек и печени, заболеваний, вызывающих изменение степени связывания препарата белками крови и т.п.;

♦ взаимовлияние препаратов при их совместном применении;

♦ изменение ФК-параметров во времени;

♦ а также выявить подгруппы пациентов с необычными значениями ФК-параметров.

Сравним также преимущества и недостатки традиционного и популяционного дизайна в исследованиях «доза—эффект». Так, информация о действии препарата может быть извлечена из данных, собранных в ходе клинических исследований с самым разным дизайном. Спектр таких дизайнов достаточно широк: от рандомизированных контролируемых клинических исследований (РККИ) до неформализованного описания отдельных клинических случаев практикующими клиницистами. Понятно, что наиболее «строгим», регламентирующим все стадии исследования, является дизайн РККИ. Так называемый популяционный дизайн находится где-то между этими экстремальными вариантами дизайна. В этом случае клинические данные собираются в ходе проводимого лечения. Такие данные могут быть совершенно не регламентированными с точки зрения организации лечения, но могут регламентироваться периоды и конкретные моменты времени сбора данных. Обычно ограничением такого дизайна по отношению к проводимому лечению может быть лишь требование, чтобы терапия максимально улучшала состояние каждого пациента, или, как минимум, не препятствовала возможному улучшению. Интересен тот факт, что, хотя РККИ представляют собой единственный в полной мере научный способ сбора данных о действии терапевтических агентов, большинство исследований, которые, несомненно, сыграли существенную роль в определении терапевтического потенциала препаратов, является в гораздо меньшей степени регламентированными [485]. Это положение во многом объясняется высокой стоимостью РККИ. С точки зрения медицинской этики может оказаться, что в данных клинических условиях плацебо неприменимо, а значит, исключается возможность контроля. Кроме того, различные причины могут привести к формированию смещенной выборки пациентов, включенных в такие клинические исследования (пациенты определенных клиник или медицинских НИИ, которые являются центрами проведения клинических исследований; соблюдение режима приема препарата; невысокая степень тяжести заболевания; пациенты, дающие согласие на участие в исследовании и т.п.). Это должно учитываться при распространении полученных результатов и выводов на всю популяцию пациентов. Преимуществом РККИ является возможность анализа данных с помощью традиционных и хорошо разработанных статистических

процедур. Однако в реальности некоторые пункты протокола часто нарушаются. Особенно это касается процедуры рандомизации, когда, несмотря на заявленную «слепоту» исследования, альтернативные методы лечения назначаются исследователями по своему усмотрению. Это нарушает предположения, лежащие в основе применяемых методов статистического анализа, а значит, может приводить и к неправильным выводам.

Таким образом, существует достаточно много объективных причин для проведения клинических исследований в соответствии с популяционным дизайном. Рассмотрим основные факторы, из-за которых стандартные модели и процедуры статистического анализа не работают в случае данных популяционных исследований. Один из основных факторов — наличие повторяющихся измерений. Традиционные РККИ предполагают проведение одного независимого измерения показателя эффекта лечения для каждого включенного в исследование пациента и последующее определение среднего значения таких измерений в группе с целью сравнения результатов для различных групп пациентов, получавших альтернативное лечение. Обычно пациент проходит лечение в течение достаточно длительного времени, показатели эффекта измеряются многократно и в соответствии с полученными значениями при необходимости терапия корректируется. Получается, что в ходе РККИ часто теряется важная клиническая информация об индивидуальном действии лекарственного препарата и изменении такого действия во времени.

Другой фактор — несбалансированность, возникающая из-за наличия повторяющихся измерений. Допустим, мы хотим оценить среднее значение показателя эффекта у двух пациентов. Представим, что у первого пациента этот показатель измерялся в различные моменты времени, всего 99 раз, и только один раз у второго пациента. Применяя традиционные методы статистического анализа, мы получим среднее значение по 100 наблюдениям, 99 из которых принадлежат одному и тому же пациенту. Интуитивно понятно, что нужно использовать какой-то специальный метод, позволяющий сбалансировать исследование. Обычно в качестве решения популяционный подход предлагает и позволяет различать интраиндивидуальную и межиндивидуальную вариабельности.

Есть еще одна важная причина. Исследования «доза—эффект» изучают эффекты от получения различных доз препарата с целью (возможны и другие цели) разработки подходящих режимов дозирования. То есть полученное в ходе клинических исследований популяционное распределение кривых «доза—эффект», должно позволить определять подходящую начальную дозу для нового пациента и, если требуется, метод последующей корректировки индивидуального режима дозирования пациенту. РККИ, проводимые в соответствии с параллельным планом, предполагают получение в соответствии с процедурой рандомизации каждым включенным субъектом одной из нескольких различных доз препарата и измерение показателя эффекта при получении этой дозы препарата. Такой дизайн дает информацию только о популяционном среднем ответе на получение каждой из

изучаемых доз препарата. Этого оказывается достаточно, чтобы получить средние соотношения «доза—эффект» и чтобы оценить среднюю начальную дозу, но такой подход не предоставляет никакой информации для последующей корректировки терапии. РККИ, проводимые в соответствии с перекрестным дизайном, дают некоторую информацию об индивидуальном соотношении «доза—эффект», поскольку различные дозы препарата (в некоторой случайной последовательности) получает каждый включенный субъект. И это ставит такой дизайн уже несколько ближе к реальной клинической практике.

Идеальное же клиническое исследование должно основываться на результатах, наблюдаемых при получении большинством включенных пациентов различных доз препарата (как в случае перекрестного дизайна), но величина получаемой дозы должна определяться клинической ситуацией. В этом смысле интересен так называемый дизайн «эскалации дозы», или «постепенного наращивания дозы»: пациенты начинают лечение низкими дозами препарата, которые последовательно увеличивают через определенные интервалы времени в соответствии с заранее определенными критериями (обычно при отсутствии желаемого эффекта и отсутствии проявлений побочного действия). Хотя такой дизайн является преимущественным с точки зрения клинической практики, понятно, что он позволяет получить дополнительную информацию только при условии применения подходящего статистического подхода к количественному анализу данных. Так, например, традиционно применяемый в случае РККИ дисперсионный анализ ANOVA в этом случае не позволит корректно оценить средний эффект при получении высоких доз препарата, поскольку при таком дизайне их получают только пациенты, оказавшиеся относительно нечувствительными к более низким дозам. Эта задача может быть решена в рамках популяционного подхода.

Таким образом, результаты популяционных исследований редко используются в качестве исходных данных для проведения серьезного статистического анализа, поскольку наличие ограниченного числа измерений концентрации препарата и/или показателей эффекта у каждого пациента и перечисленные выше особенности дизайна создают значительные математические трудности. Надо сказать, что деление на традиционные и популяционные исследования достаточно условно, т.к. в некоторых случаях исследования по традиционной схеме могут проводиться у особой группы пациентов и анализироваться методами популяционного моделирования.

5.2. Популяционная модель как способ хранения информации о поведении препарата у определенной группы пациентов и описания межиндивидуальной ФК-вариабельности

В последние десятилетия по мере создания и совершенствования математического и программного

обеспечения для работы с данными, содержащими крайне ограниченное число наблюдений, интерес к популяционным исследованиям возрастает. Авторы работ [164,307,327] даже предлагали изучать популяционную фармакокинетику на стадии расширенных клинических исследований (III, IV фаза) новых лекарственных препаратов. По мнению авторов, это позволило бы выявить особые подгруппы пациентов, характеризующихся необычной ФК (например, дети, пожилые пациенты) и выработать рекомендации по оптимизации схем дозирования препарата. Известно большое количество работ, посвященных изучению популяционной ФК различных лекарственных препаратов [39,114,162,191,195,223,226,266,267,286,472,479,482,499,500,533,548,581-584].

В рамках популяционного подхода математическая модель описывает полученные наблюдения в терминах объяснимой и необъяснимой составляющих. Так, объяснимая часть представляет собой некоторую функцию, зависящую от определенных параметров модели, и известных ковариат, называемых независимыми переменными. Необъяснимая составляющая обычно рассматривается как случайная переменная (например, погрешность измерений). В области ФК/ФД-моделирования в качестве независимых переменных могут выступать дозы и время их получения; пол, возраст, масса тела пациента; наличие различных заболеваний, особенно относящихся к органам элиминации препарата или его биотрансформации; предыдущая схема дозирования препарата и т.п. В качестве ФК-параметров модели могут быть выбраны биодоступность препарата, константы скоростей всасывания, метаболизма, элиминации, кажущийся объем распределения, клиренс и т.п. ФД-параметры модели могут включать E_{\max} и EC_{50} и т.п. Каждому субъекту соответствует собственный набор значений независимых переменных и параметров. При популяционном подходе нас интересует как получение оценок средних популяционных значений параметров модели, так и оценка межиндивидуальной вариабельности таких значений.

Формально задачу популяционного моделирования можно рассматривать как *двухэтапную иерархическую нелинейную модель*. Этот подход подробно рассмотрен в работе [144]. Дадим формальное определение такой модели применительно к задачам ФК/ФД-исследования.

Пусть Y_j — j -наблюдение ($j=1, \dots, n$), зарегистрированное у i -субъекта ($i=1, \dots, N$) соответствующее набору условий, задаваемому вектором ковариат X_j . Общее число таких наблюдений равно n . Вектор X_j объединяет такие переменные, как время, дозы, значения концентраций (такое объединение позволяет рассматривать задачу идентификации параметров кинетической модели по результатам измерений как неявно заданную задачу нелинейной регрессии). Предположим, что может быть специфицирована нелинейная функция $f(X, \theta)$, задающая для данной модели соотношение между переменными Y и X , а θ — вектор размерности m параметров модели, θ_i — набор значений регрессионных параметров, специфичных для i -субъекта. То есть форма функции f является общей для всех

субъектов популяции, а значения параметров θ могут варьироваться у различных субъектов.

Первый этап (оценка интраиндивидуальной вариабельности). Предположим, что для i -субъекта j -наблюдение задается регрессионной моделью $Y_j = f(X_j, \theta_i) + \epsilon_j$, а случайные переменные ϵ_j означают ошибки наблюдений, или системный шум, среднее значение таких ошибок предполагается равным нулю. Тогда для каждого i -субъекта могут быть сформированы три вектора размерности n : вектор наблюдений Y_i , вектор соответствующих ошибок наблюдений ϵ_i и вектор соответствующих значений регрессионной модели $f(X_i, \theta_i)$. Такая модель описывает систематические (регрессионная зависимость) и случайные (ошибки наблюдений) отклонения наблюдений у i -субъекта. В ФК-исследованиях чаще всего предполагается, что ошибки независимы и имеют нормальное распределение с нулевым математическим ожиданием и матрицами ковариации Σ_i , реже распределение ошибок предполагается лог-нормальным [144].

Второй этап (оценка межиндивидуальной вариабельности). Значения параметров модели могут существенно различаться у субъектов популяции. Можно назвать несколько причин таких различий: систематические различия — зависимость параметров модели от возраста, пола, массы тела, терапии и т.д.; необъяснимые вариации — вариации, связанные с биологическими или физическими причинами. Таким образом, для характеристики вариаций параметров в общем виде может быть записана модель зависимости индивидуальных параметров от систематических и случайных переменных: $\theta_i = \theta + b_i$, где θ — вектор размерности m фиксированных, а b_i — вектор размерности m случайных эффектов обычно со средним значением, равным нулю, и ковариационной матрицей W . Эта модель предполагает, что средние значения индивидуальных регрессионных параметров равны θ , а ковариационная матрица W количественно описывает случайную межиндивидуальную вариацию. В более общем случае индивидуальные параметры могут зависеть от нескольких случайных и неслучайных факторов, а также индивидуальных характеристик, или ковариат, i -субъекта. Обычно предполагается, что значения индивидуальных параметров постоянны и не зависят от времени. Однако в некоторых специальных случаях популяционного ФК-моделирования такое предположение нарушается, и значения параметров меняются в течение периода наблюдения. Методы моделирования, применимые для такой ситуации, рассматриваются, например в [144]. Такая ситуация возникла при моделировании процесса аутоиндукции на начальном этапе противосудорожной терапии карбамазепином.

Таким образом, после того, как структура ФК-модели выбрана, необходимо установить соотношения между ее ФК-параметрами и характеристиками пациента. Так, объем распределения обычно нормируется на массу тела, а выведение препарата почечным путем связывается со значением клиренса креатинина. Это делает выбранную ФК-модель более гибкой при ее использовании для индивидуализации фар-

макотерапии. Однако выбранные общие соотношения в случае определенного препарата и определенной ФК-модели должны быть предварительно протестированы по имеющимся популяционным данным. Возможность визуализации (рис. 5.1, а, б) и расчета параметров таких зависимостей позволяет выявлять и учитывать в дальнейшем имеющиеся связи.

Если наличие такого регрессионного соотношения установлено и с помощью подходящего метода популяционного моделирования оценены соответствующие регрессионные параметры, в дальнейшем по индивидуальным характеристикам пациента на основе полученного соотношения можно будет предсказать индивидуальные значения ФК-параметров. Обычной практикой при моделировании ФК препаратов, для которых характерны разные пути выведения, является использование следующей регрессионной зависимости для константы скорости элиминации [56, 259, 279, 352]:

$$K_{el} = K_{slope} \cdot Cl_{Cr} + K_{inter}$$

Таким образом для лекарственных препаратов учитывается вклад различных путей в процесс элиминации: K_{inter} — константа скорости элиминации препарата за счет непочечных путей, K_{slope} — коэффициент, связывающий константу скорости элиминации (K_{slope}) со значением клиренса эндогенного креатинина (Cl_{Cr}), тогда $K_{slope} \cdot Cl_{Cr}$ оценивает скорость элиминации почечным путем. Известны препараты, выведение которых происходит или в основном с мочой, тогда в модели K_{inter} считается равным нулю, или в основном непочечными путями, тогда K_{slope} равен нулю.

В популяционном исследовании значения константы скорости элиминации оцениваются, у пациен-

тов с различными значениями клиренса креатинина. Это позволяет оценить методами математической статистики параметры K_{slope} и K_{inter} этого линейного регрессионного соотношения. Затем на основе полученной зависимости можно предсказать для конкретного пациента значение константы скорости элиминации по значению клиренса креатинина, т.е. в соответствии с его почечной функцией. Оригинальный метод, позволяющий оценить клиренс эндогенного креатинина по измерению (измерениям) уровня креатинина в крови приведен в Приложении.

Аналогично популяционная модель может предусматривать похожее регрессионное соотношение между общим клиренсом и клиренсом креатинина (рис. 5.2).

Однако такое использование регрессионных соотношений, основанных на средних популяционных оценках их параметров, для индивидуализации значений ФК-параметров только по значениям ковариат пациента (возраст, пол, масса тела, рост, показатели почечной функции, доз препаратов, получаемых в комбинации с изучаемым и влияющих на его фармакокинетику, и др.) не является индивидуализацией в полном смысле слова. Как показывают различные популяционные исследования, обычно индивидуальные ФК-параметры имеют гораздо больший разброс относительно популяционных средних значений, чем можно объяснить с помощью таких регрессионных соотношений. Тем не менее при отсутствии данных ТЛМ пациента такой путь оптимизации режима дозирования на основе хотя бы его индивидуальных значений ковариат во многих случаях может помочь подобрать пациенту более эффективную и безопасную терапию. Точнее же оценить индивидуальные ФК-

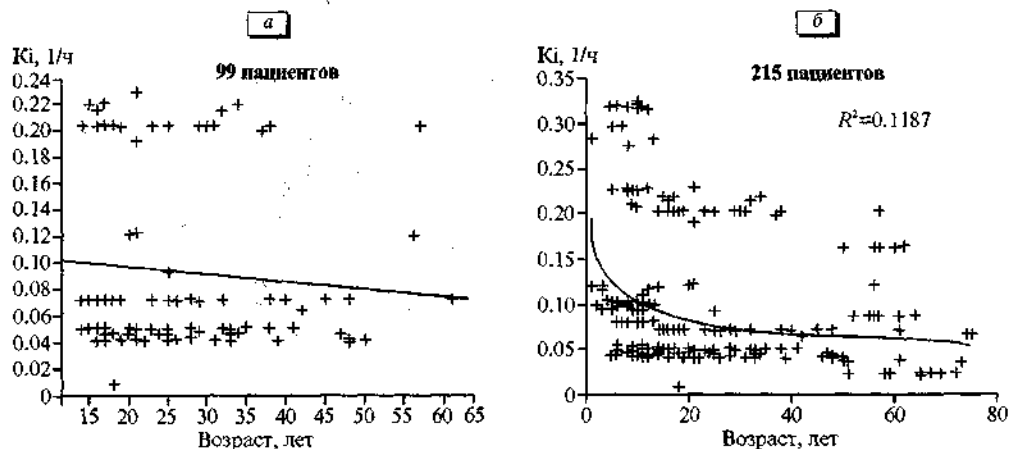


Рис. 5.1. Визуализация зависимости ФК-параметров, оцененных в ходе популяционного моделирования, от различных ковариат.

а — популяция взрослых пациентов, постоянно получающих терапию карбамазепином; в возрастном диапазоне 15–60 лет выраженная зависимость константы скорости метаболизма от возраста не наблюдается; б — популяция больных эпилепсией (от 1 до 78 лет), постоянно получающих терапию карбамазепином; регрессионная зависимость константы скорости метаболизма от возраста. Видно, что в среднем скорость метаболизма снижается прогрессивно в возрасте от 1 до 10 лет и к 14–16 годам достигает значения взрослого. Некоторое снижение наблюдается и после 60 лет. Тем не менее регрессионная зависимость константы скорости метаболизма от возраста объясняет лишь 11–12% общей вариации этого ФК-параметра. Существенная межиндивидуальная вариабельность этого параметра говорит в пользу индивидуализации терапии карбамазепином.

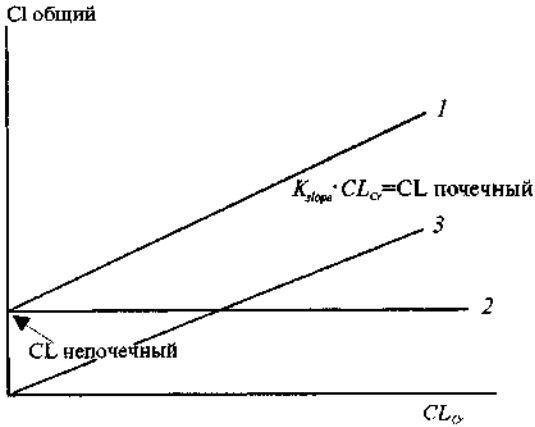
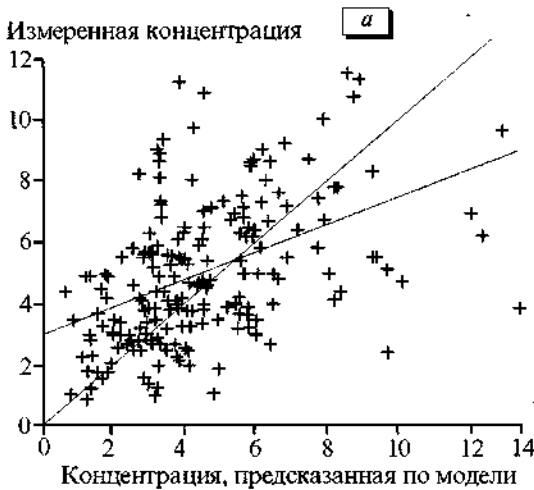


Рис. 5.2. Пример регрессионного соотношения между ФК-параметрами и индивидуальными характеристиками пациента (ковариатами). Типичное соотношение между общим клиренсом и клиренсом креатинина, характеризующим почечный путь выведения препарата. Точка пересечения регрессионной прямой с осью ординат оценивает клиренс препарата непочечными путями. Прямая 1 — элиминация почечным и непочечными путями, прямая 2 — характерны только непочечные пути элиминации, прямая 3 — выведение препарата только почками. Наклон прямых 1 и 3 оценивает коэффициент K_{stora} в соотношении общего клиренса и клиренса эндогенного креатинина.

параметры и спланировать терапию можно лишь на основе моделирования после получения измерений концентрации препарата в тест-тканях у данного пациента. При этом индивидуальные значения ФК-параметров будут идентифицированы также с учетом характеристик пациента и структуры выбранных регрессионных соотношений.



Важность учета в клинической практике межличностной вариабельности демонстрирует рис. 5.3, а, б. Так выглядит, например, типичный график соотношений между реально измеренными и предсказанными по модели значениями концентрации ПП в плазме (у популяции больных эпилепсией, постоянно получающих монотерапию этим ПП), если модельные значения рассчитывались на основе средних популяционных значений (а) и индивидуальных значений ФК-параметров (б). Видно, что популяционные значения ФК-параметров не могут точно предсказать концентрацию у всех пациентов при получении ими известного режима дозирования. Это связано со значительной межличностной вариабельностью ФК-параметров основных ПП. Кроме того, на рис. 5.4 демонстрируется широкий диапазон концентраций, который создается при одной и той же суточной дозе (мг/кг) у различных пациентов популяции.

Таким образом, целью популяционных исследований является не только и не столько оценка средних ФК-параметров у изучаемой популяции пациентов, но и оценка разброса индивидуальных значений вокруг среднего (межличностная вариация). Однако среднее значение и дисперсия однозначно характеризуют только нормальное распределение. Более точное представление о встречающихся в изучаемой популяции индивидуальных значениях ФК-параметров дают их совместные и маргинальные плотности распределения, которые строятся на основе имеющихся данных (рис. 5.5, а, б; рис. 5.6, а, б). Можно сказать, что плотность распределения* представляет собой распределение вероятностей «встретить» у субъектов популяции различные наборы значений ФК-параметров модели из пространства всех возможных значений. Сумма этих вероятностей равна 1. Кроме

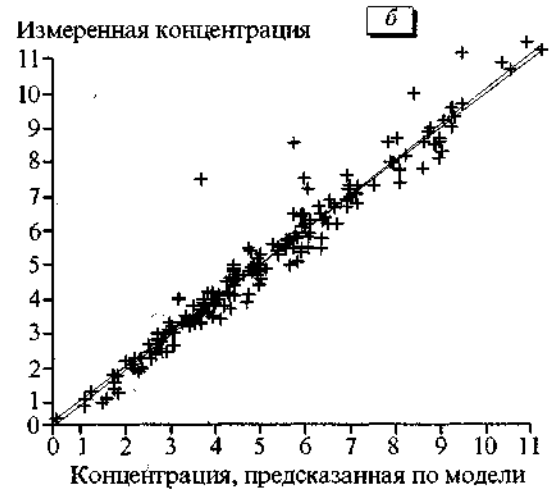


Рис. 5.3. Типичное для противосудорожных препаратов соотношение между реально измеренной и предсказанной по модели концентрацией препарата в плазме. а — прогноз для всех пациентов на основе средних популяционных значений демонстрирует существенную межличностную вариабельность, б — прогноз на основе индивидуальных значений достаточно точно аппроксимирует реальные измерения.

*В дальнейшем термин **плотность распределения**, или **плотность вероятностей**, будет использоваться как для дискретных, так и для непрерывных распределений.

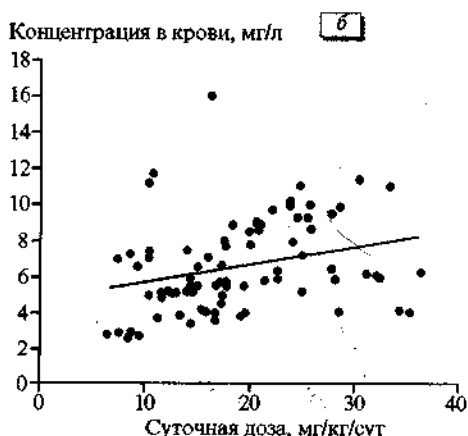
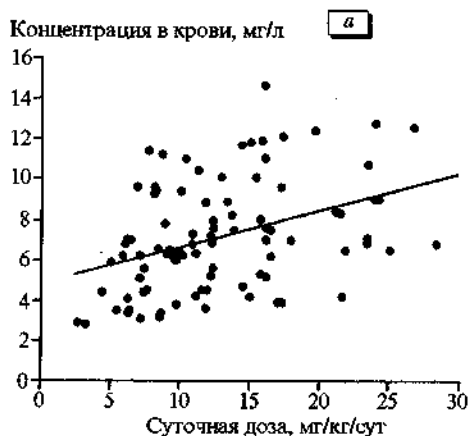


Рис. 5.4. Типичные графики зависимости концентрации в крови от получаемой дозы ПП, демонстрирующие широту индивидуальных ФК-реакций пациентов на проводимую противосудорожную терапию. а — популяция взрослых пациентов и б — детей, постоянно получающих монотерапию карбамазепином. Соответствующие линии регрессии не могут объяснить наблюдаемый разброс данных.

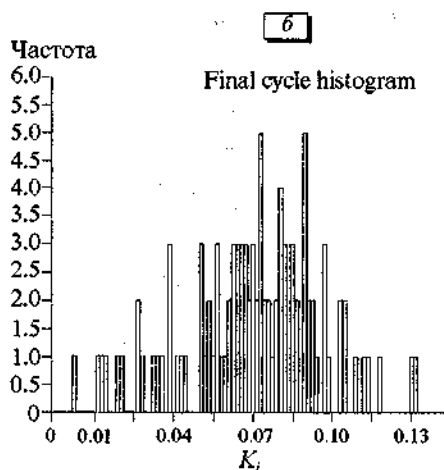
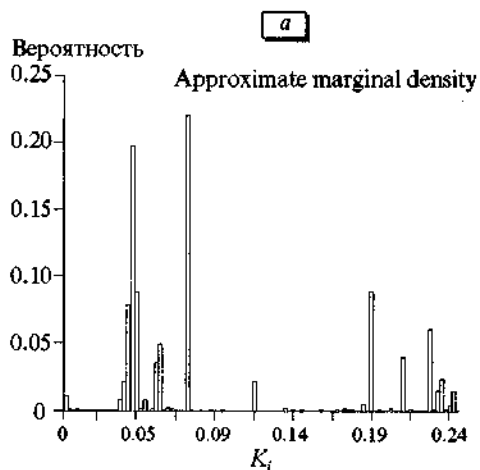


Рис. 5.5. Маргинальные плотности распределения параметра константы скорости метаболизма (K_i) для популяции больных эпилепсией, постоянно получающих монотерапию карбамазепином. а — непараметрический подход (NPEM) позволил выявить две подгруппы пациентов с быстрым и медленным метаболизмом, б — параметрический подход (ПЗВ) продемонстрировал однородность популяции по отношению к значению этого параметра.

того, плотность распределения, полученная определенными методами, позволяет выявить неоднородность популяции в отношении встречающихся значений ФК-параметров и возможно имеющиеся подпопуляции пациентов с резко отличающимися значениями ФК-параметров.

В зависимости от того, задается ли в определении фармакостатистической модели конкретный закон распределения системного шума и параметров модели, подходы к популяционному моделированию делятся на **параметрический** и **непараметрический**. Так, полный параметрический подход, предполагающий нормальный закон распределения для всех этих случайных переменных, предложен в работах [62,478, 479,482]. В качестве альтернативных распределений также могут рассматриваться t -распределение или линейные комбинации известных (например, нормальных) законов распределения (mixing distribution). Последний тип распределений позволяет описать мульти-

модальность распределения случайных эффектов. Алгоритмы построения плотностей различных смешанных распределений рассмотрены в [121,144,149,295,297, 300,317,445]. Под непараметрическим понимают подход, когда в модели параметрически задается только интраиндивидуальная вариация (распределение системного шума), а конкретный закон распределения межиндивидуальной вариации (распределение значений параметров модели) не задается.

5.3. Основные методы популяционного моделирования

Определим теперь более формально задачу популяционного моделирования. Рассмотрим последовательность ФК-экспериментов, или исследований, каждое со своим собственным протоколом, определяющим режимы дозирования и процедуру взятия проб тест-ткани в некоторые моменты времени, для каждого из

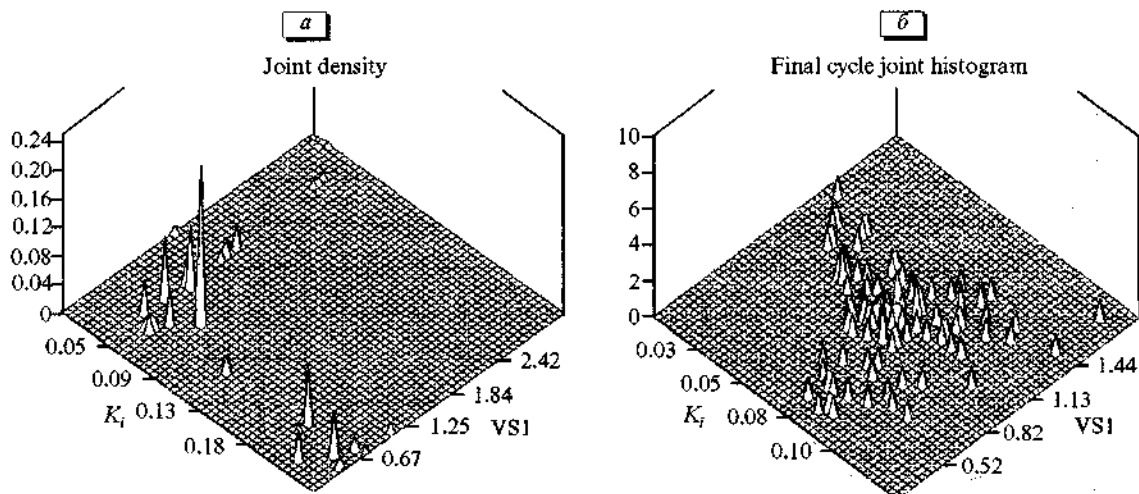


Рис. 5.6. Совместная плотность распределения параметров скорости метаболизма и объема распределения линейной однокамерной модели, рассчитанная для популяции пациентов, постоянно получающих терапию карбамазепином (99 взрослых пациентов).

а — построена с помощью непараметрического метода NPEM, *б* — с помощью параметрического метода IT2B. В распределении можно заметить подпопуляции пациентов с быстрым и медленным метаболизмом препарата.

N включенных субъектов. Каждый такой субъект может иметь свой собственный протокол. Каждый эксперимент может быть представлен парой случайных векторов (Y_i, θ_i) , $i=1, \dots, N$. Как и раньше, случайный вектор Y_i представляет собой набор всех наблюдений в i -эксперименте, например, измерения концентраций препарата в крови, измерения ФД-эффектов и т.п. Компоненты случайного вектора θ_i размерности m — значения параметров выбранной модели у i -субъекта (например, скоростные константы обмена между камерами модели, кажущийся объем распределения препарата, параметры кинетики Михаэлиса—Ментен и т.п.). Значения вектора параметров θ_i не наблюдаемы, принимают свои значения из множества действительных чисел, т.е. принадлежат некоторому замкнутому множеству конечномерного пространства R^m , ограниченному сверху и снизу допустимыми граничными значениями параметров θ . Как и раньше, соответствие между векторами (Y_i, θ_i) задается с помощью нелинейного регрессионного уравнения: $Y_i = f(X_i, \theta_i) + \varepsilon_i$.

Обычно известная непрерывная функция $f(X_i, \theta_i)$ задается системой дифференциальных кинетических уравнений, представляющих собой ФК/ФД-модель. Оценка параметров функции $f(X_i, \theta_i)$ предполагает аналитическое или численное решение системы дифференциальных уравнений модели при i -экспериментальных условиях (получаемые дозы, время и способ введения препарата, время взятия проб крови и т.п.). Вектор $\{\varepsilon_i\}$ задает случайный системный шум, его элементы независимы, нормально распределены с нулевым средним значением и ковариационной матрицей Σ_i , которая в общем виде не зависит от параметров модели θ , но может зависеть от переменных X_i . Иногда Σ_i известны или их оценки для основной составляющей шума — погрешности измерений — могут быть точно оценены, как мы говорили, по результатам калибровки.

Следующее основное предположение объединяет все эксперименты: векторы ФК/ФД-параметров $\{\theta_i\}$ независимы и одинаково распределены с общей, но неизвестной, функцией распределения F^* , заданной на области определения параметров. Основной задачей популяционного анализа является оценка и статистическое описание такой функции распределения F^* на основе имеющихся данных $\{Y_i\}$.

Существуют различные методы популяционного моделирования и их модификации, а также соответствующее им программное обеспечение, позволяющие решать эту задачу.

Известен традиционный метод объединения данных в единый пул так, как если бы они все были получены у одного субъекта (the traditional method of Naive Pooling). Он применяется в случае, если у каждого субъекта по каким-либо причинам невозможно получить достаточно измерительной информации для идентификации его следифических значений ФК-параметров традиционными методами. Такая ситуация может возникнуть, например, при проведении ФК/ФД-исследований у лабораторных животных, в ходе которых должны производиться измерения концентрации препарата в тканях в различные моменты времени. Основной недостаток метода — невозможность оценить межиндивидуальные различия, поскольку результатом совокупности измерений являются усредненные ФК-кривые, а по ним оценивается единственный обобщенный набор значений параметров модели.

Стандартный двухэтапный метод (the Standard Two-Stage S2S method) применяется в тех случаях, когда измерений достаточно для определения традиционными методами индивидуальных значений параметров каждого субъекта. Тогда на первом этапе с помощью традиционной вычислительной процедуры (например, на основе метода наименьших квадратов) отдельно для каждого i -набора измерений идентифицируются индивидуальные значения параметров. На

втором этапе оцениваются их популяционные статистические характеристики — средние значения и дисперсии. Последние и будут характеризовать популяционную фармакокинетику в случае этого параметрического подхода (предполагается нормальное распределение значений параметров в популяции). По индивидуальным оценкам значений параметров могут быть также рассчитаны плотности распределения параметров. Основным недостатком такого метода является требование для идентификации M параметров выбранной модели не менее M измерений уровня препарата для каждого субъекта популяции, поэтому он не применим для анализа данных ТЛМ.

Глобальный двухэтапный метод (the Global S2S method), также параметрический, в основном является некоторым развитием предыдущего, но в ходе вычислений учитывается также корреляция между параметрами.

IT2B — двухэтапный итеративный байесовский метод [272,281]. Байесовский функционал качества приближения, обсуждавшийся нами в разделе, посвященном идентификации параметров модели, применяется и в параметрических итерационных алгоритмах популяционного моделирования. В случае IT2B-метода на каждом шаге процедуры идентификации индивидуальных значений параметров модели (θ_{mod}) по имеющимся измерениям в качестве популяционных значений θ_{pop} (априорная информация) используется их статистическая оценка по полученным на предыдущей итерации значениям θ_{mod} . Начальное же значение θ_{pop} задается исследователем на основе литературных данных или по предварительным исследованиям. Постепенно такой процесс поиска сходится к оптимальным значениям параметров θ_{mod}^* ; наилучшим образом соответствующим имеющимся ФК-данным. Эти значения, по одному набору для каждого субъекта популяции, используются для расчета результирующего распределения значений ФК-параметров, их средних значений (θ_{pop}^*) и дисперсии. Основным недостатком такого метода является лежащее в его основе предположение о нормальном распределении ФК-параметров в популяции вокруг средних популяционных значений. Как будет показано ниже, этот параметрический метод не позволяет выявить подгруппы с необычными значениями ФК-параметров. Однако такой алгоритм может быть полезен для предварительных оценок области определения ФК-параметров изучаемого препарата и последующего использования этих оценок для работы непараметрического алгоритма. IT2B-алгоритм входит в состав программного обеспечения USC*PACK [281].

NONMEM — нелинейная модель смешанных эффектов — один из наиболее распространенных в настоящее время параметрических методов популяционного моделирования. Его авторов (Sheiner L.B., Beal S.L. [62]) по праву можно считать основоположниками этого направления ФК/ФД-исследований, поскольку именно в рамках этого метода впервые появилась возможность уйти от ограничения, связанного с наличием M измерений для идентификации M параметров. В основе этого алгоритма лежит байесовский функ-

ционал качества приближения и предположение о нормальном распределении значений ФК-параметров. Метод смешанных эффектов предоставляет оценки максимального правдоподобия фиксированных (средние значения популяционных параметров) и случайных эффектов (интраиндивидуальная и межиндивидуальная вариации). Кроме того, он позволяет учитывать корреляцию между параметрами, а также оценивать коэффициенты регрессионных соотношений между значениями ФК-параметров и индивидуальными характеристиками пациентов. Достоинством NONMEM, так же как и IT2B-метода, является возможность анализировать данные рутинного ТЛМ: не требуются стандартизованные схемы дозирования и взятия проб крови, у субъектов может быть различное число измерений концентрации, можно обрабатывать данные, содержащие даже одно измерение концентрации препарата у субъекта.

Этот подход для ФК/ФД-приложений был предложен в работах [479,482] и развит в работах [224, 524,540,562]. Помимо изучения популяционной фармакокинетики, NONMEM может использоваться для оценки биодоступности препарата по данным ТЛМ у пациентов популяции, получающих препарат внутривенно и/или перорально, для выявления регрессионных соотношений между значениями ФК-параметров в изучаемой популяции и специфическими характеристиками пациентов, для расчета стандартных доз и средних режимов дозирования. В клинической практике программа NONMEM в основном используется для оптимизации фармакотерапии на основе полученных регрессионных зависимостей значений ФК-параметров модели от различных ковариат пациента: пол, возраст, почечная функция, масса тела, доза препарата, получаемого вместе с изучаемым, и т.д.

Так, например, в работе [226] с помощью программы NONMEM были проанализированы результаты ТЛМ карбамазепина у 829 пациентов. Пациенты получали различные режимы дозирования препарата (перорально дозы 1-4 раза в сут), некоторые были на монотерапии, другие получали карбамазепин в составе противосудорожной политерапии с добавлением еще одного или двух ПП. В ходе анализа данных (методом включения—исключения соответствующих членов в регрессионную модель) тестировались статистические гипотезы о влиянии пола, массы тела (ТВВ), возраста, курения, алкоголя, политерапии на общий клиренс карбамазепина (Cl/F). Поведение карбамазепина в организме моделировалось линейной однокамерной моделью с всасыванием. Результирующее выражение для общего клиренса было представлено следующей формулой:

$$Cl/F(L/hr) = (0.0134 \cdot TBW + 3.58) \cdot$$

- 1.42 (в случае политерапии с фенитоином);
- 1.17 (в случае политерапии с фенитоином или фелбаматом);
- 1.62 (в случае политерапии с фенитоином и фенобарбиталом);
- 0.749 (в случае, если возраст больше 70 лет).

Это соотношение демонстрирует, что политерапия различными ПП приводит к гетероиндукции процесса биотрансформации карбамазепина и росту общего клиренса препарата. У пожилых пациентов процесс биотрансформации карбамазепина протекает медленнее, что ведет к снижению его общего клиренса. Межиндивидуальная вариабельность общего клиренса карбамазепина была в работе оценена как 24-29%.

Надо сказать, что оптимизация на основе подобных регрессионных соотношений обычно позволяет описать лишь часть общей вариации ФК-данных. Более точный прогноз с помощью ФК-модели измеренных значений концентрации препарата у пациентов часто удается получить, оценивая их индивидуальные значения ФК-параметров по результатам ТЛМ.

NPML (непараметрический метод максимального правдоподобия) — непараметрический метод построения распределения параметров модели, оцененных методом максимального правдоподобия, был разработан А. Mallet [353,354]. Метод NPML не требует предварительного предположения о конкретной форме распределения параметров модели, поэтому он позволяет получать любые мультимодальные распределения. Как мы уже говорили, единственным отличием задачи идентификации ФК-параметров модели по набору измерений концентрации от классической регрессионной задачи можно считать неявное задание регрессионной модели, которая является общим решением системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Для подбора вектора параметров θ по имеющимся измерениям необходимы сведения о распределении ошибки регрессионной модели $\varepsilon_i = Y_i - f(X_i, \theta)$, $i=1, \dots, N$. Ошибка измерений в данном случае предполагается аддитивной, нормально распределенной с нулевым средним значением и известной матрицей ковариации Σ_r .

Идея метода состоит в следующем: регрессионную модель рассматривают как условную плотность вероятностей наблюдений Y при данных значениях переменных X и регрессионных параметрах θ (вектор размерности m). Считаем, что индивидуальные параметры θ , независимы и одинаково распределены в соответствии с общей, но неизвестной, вероятностной мерой, или функцией распределения $F^*(\theta)$. Метод NPML предлагает непараметрический подход к оцениванию распределения F^* по значениям Y_r .

Для заданного распределения F условная плотность вероятностей значений Y_i задается выражением:

$$p_i(Y_i|F) = \int p_i(Y_i|\theta) dF(\theta), \quad (5.1)$$

где $p_i(Y_i|\theta)$ — нормально распределенная функция со средним значением $f(X_i, \theta)$ и матрицей ковариации Σ_r . При условии независимости измерений $\{Y_i\}$ функция максимального правдоподобия данных задается следующей суммой:

$$L(F) = \sum_{i=1}^N \log p_i(Y_i|F). \quad (5.2)$$

Пусть \mathfrak{R} — множество всех функций распределения F на области значений θ . Распределение вероятностей F^{ML} из множества \mathfrak{R} всех возможных функций распределения параметров θ называется оценкой мак-

симального правдоподобия распределения F , если значение функции $L(F^{ML})$ достигает максимума по всем возможным распределениям F из \mathfrak{R} :

$$F^{ML} = \arg \max \{L(F) : F \in \mathfrak{R}\}.$$

Распределение F^{ML} и становится оценкой искомого распределения вероятностей $F^*(\theta)$.

Этот алгоритм в выбранной области пространства параметров строит дискретную плотность распределения параметров на N опорных точках, соответствующих числу N пациентов в изучаемой популяции. Каждая из таких точек представляет собой набор параметров ФК-модели, идентифицированных у данного пациента, и соответствующее ему значение вероятности (интегральная вероятность по всему пространству параметров равна 1) — аналог плотности распределения (рис. 5.7).

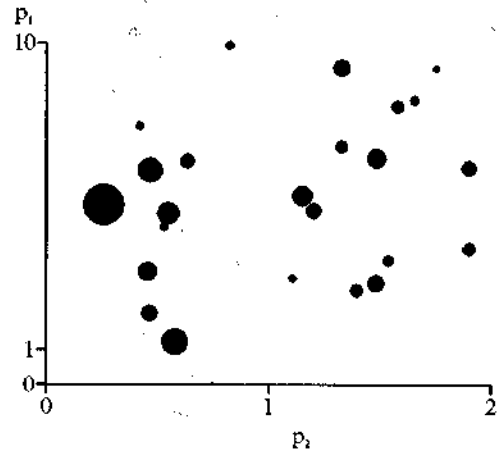


Рис. 5.7. Схематичное представление совместной плотности распределения параметров p_1 и p_2 , построенное с помощью программы NPML. Точки в области распределения параметров, имеющие больший радиус, означают более вероятные наборы (p_1, p_2) значения параметров. По отношению к параметру p_2 здесь можно выделить две подгруппы пациентов с различающимися значениями этого параметра.

Ограничением данного метода является отсутствие оценок точности расчета, или неопределенности, полученного распределения, поэтому нужно очень внимательно относиться к интерпретации получаемых результатов, особенно в случае малого числа наблюдений, когда возможно появление артефактов.

Непараметрический метод максимизации вероятности — NPEM, разработанный А. Schumitsky [467], так же как и NPML-метод, свободен от предположений о конкретной форме распределения параметров. Он позволил построить непрерывную совместную плотность распределения параметров, которая становится дискретной после достаточно большого числа итераций, стремясь в пределе к N поддерживающим точкам, представляющим собой наборы индивидуальных значений параметров (для N пациентов популяции), с соответствующими значениями вероятности их появления. Данный алгоритм позволяет анализировать однородность рассматриваемой попу-

ляции и выделять подгруппы пациентов, например, отличающиеся быстрым и медленным метаболизмом препарата, и также может работать с данными, содержащими по одному измерению концентрации препарата у пациента. Основная идея применяемого в данном случае подхода основывается на модификации теоремы Байеса для непрерывного случая. При этом должна быть задана априорная плотность распределения параметров модели $p(\theta)$. После получения результатов измерений концентрации или, другими словами, данных Y , исследователь на основе полученной информации оценивает правдоподобие распределения значений параметров при имеющихся наблюдениях $p(\theta|Y)$ и тем самым пересматривает свои первоначальные оценки, получая апостериорную совместную плотность распределения модельных параметров $p(\theta|Y)$:

$$p(\theta|Y) = \frac{p(Y|\theta)p(\theta)}{\int p(Y|\theta)p(\theta)d\theta} \quad (5.3)$$

Обычно еще до начала расчета плотностей распределения параметров исследователь может приблизительно оценить диапазоны изменения значения этих параметров, например, по данным литературы или с помощью IT2B-метода. Если нет никакой дополнительной априорной информации о форме распределения параметров, можно считать их равномерно распределенными в выбранных диапазонах значений.

Формулировка задачи напоминает метод максимального правдоподобия: $Y_i (i=1, \dots, N)$ — независимые, но неодинаково распределенные случайные векторы наблюдений. Условная плотность распределения Y_i при данном θ_i ($p(Y_i|\theta_i)$) известна, функция $p(Y|\theta)$ непрерывна по θ . Параметры θ_i независимы и одинаково распределены с общей функцией распределения $F^*(\theta)$. Функция F^* неизвестна. Задача состоит в оценке функции F^* по имеющимся результатам измерений $\{Y_i\}$.

Для предполагаемой функции распределения параметров F условную плотность распределения Y_i можно выразить следующим образом:

$$p(Y_i|F) = \int p(Y_i|\theta) dF(\theta). \quad (5.4)$$

Функция максимального правдоподобия для имеющихся данных может быть записана так:

$$L(F) = L(Y_1, Y_2, \dots, Y_N|F) = \sum_{i=1}^N \log p(Y_i|F). \quad (5.5)$$

Решением задачи будет оценка максимального правдоподобия функции F^* такая, что

$$L(F^{ML}) > L(F) \text{ для всех } F \in \mathfrak{R} \text{ или}$$

$$F^{ML} = \arg \max \{L(F) : F \in \mathfrak{R}\}, \quad (5.6)$$

где \mathfrak{R} — множество всех возможных функций распределения параметров.

Теперь определим дискретную функцию распределения F_λ на множестве $\lambda = (\Theta, \Pi)$ (размерность равна $(Nm + N - 1)$), где

$$\Theta = \{\theta_1, \dots, \theta_N\}, \Pi = \{p(\theta_1), \dots, p(\theta_N)\}, \sum_{i=1}^N p(\theta_i) = 1,$$

представляющем собой N наборов значений параметров модели и соответствующие значения вероятностей их появления (в сумме вероятности равны 1). Тогда

можно представить функцию максимального правдоподобия так:

$$L(F_\lambda) = \sum_{i=1}^N \log \left[\sum_{j=1}^N p(\theta_j) p(Y_i|\theta_j) \right], \lambda^{ML} = \arg \max_{\lambda} L(F_\lambda). \quad (5.7)$$

A. Mallet предложил оптимизационный NPML-алгоритм, основанный на теории D-оптимальных стратегий, позволяющий получить оценки максимального правдоподобия для λ^{ML} и тем самым определить дискретную функцию распределения F^{ML} на N опорных точках [353, 354].

Суть метода NPEM состоит в определении последовательности трансформаций полученной на предыдущей итерации функции распределения F , улучшающей значение функции максимального правдоподобия и приводящей в пределе к искомой оценке F^* .

Алгоритм заключается в генерации последовательности оценок F_k искомого распределения F , увеличивающих на каждом шаге итераций значение функции правдоподобия:

$$L(F_k) \leq L(F_{k+1}) \leq \dots \leq L(F^*). \quad (5.8)$$

Известно, что в общем виде подобный алгоритм не сходится к глобальному максимуму функции правдоподобия [467]. Тем не менее для практических целей на каждом шаге K можно проверить, насколько $L(F_k)$ близко к значению $L(F^*)$. Вычислив на первом шаге «расстояние» $d(F_k)$ от априорного распределения вероятностей до оптимального F^* , на всех последующих шагах можно оценивать процент пройденного расстояния по направлению к оптимуму [33, 192].

Было предложено два подхода: дискретный, когда распределения F_k строятся на N поддерживающих точках ($F_k \in F_\lambda$), и непрерывный — все F_k — непрерывные функции.

Таким образом, начав с априорной плотности распределения параметров модели, после последовательности итерации алгоритм сходится к оптимальной плотности распределения, наилучшим образом соответствующей имеющимся наблюдениям. Подход NPEM реализован в программном обеспечении USC*PACK [281]. Программа предоставляет пользователю все параметрические и непараметрические статистические характеристики результирующего распределения: среднее значение, асимметрия, эксцесс, медиана, мода, квантили, среднее квадратичное отклонение, коэффициент вариации, корреляционная и ковариационная матрицы и т.д. Кроме того, на каждом шаге итераций пользователю предоставляется информация о сходимости алгоритма (процент расстояния до точки оптимума), об энтропии рассчитанного распределения (как меры неопределенности) и количестве получаемой информации. Считается, что максимальная неопределенность содержится в обычно выбираемом в качестве априорного равномерном распределении. На каждом последующем шаге неопределенность уменьшается.

Поскольку вычислительные трудности увеличиваются с возраставанием сложности модели, в случае нелинейных моделей, а также с ростом размерности

задачи или данных необходимо применять методы параллельных вычислений [467]. Кроме того, точность построения искомого плотностей распределения зависит от выбранного числа узлов в сетке, «разбивающей» пространство значений параметров модели, и чем более частая сетка выбрана для расчета, тем точнее получаемое распределение. Понятно, что с ростом размерности самой модели и/или с ростом размерности сетки, на которой строится плотность распределения параметров, объем необходимых вычислений возрастает. Поэтому расчет сложных или нелинейных популяционных моделей долгое время приходилось проводить на суперкомпьютере с использованием параллельных вычислений [526].

Однако недавно разработанный в Суперкомпьютерном центре Сан Диего алгоритм адаптивного выбора размерности сетки пространства значений параметров модели (NPAG) позволил существенно сократить требуемые вычисления без каких-либо потерь в точности оценки результирующего распределения. Это позволило рассчитывать плотности распределения ФК-параметров многокамерных линейных и нелинейных моделей на персональном компьютере. Для задания сложных кинетических моделей может использоваться программа BOXES, которая автоматически генерирует нужную систему дифференциальных уравнений по заданной с помощью интерфейса структуре ФК/ФД-модели. После компиляции полученной модельной системы уравнений можно рассчитать плотности распределения параметров выбранной модели по имеющимся данным.

5.4. Сравнение возможностей параметрического и непараметрического подходов выявлять неоднородные популяции. Результаты реального исследования и вычислительного эксперимента

Представляя различные алгоритмы популяционного моделирования, мы делили их на параметрические и непараметрические. Это деление производится в соответствии с наличием или отсутствием в их формулировке априорного предположения о конкретной форме распределения популяционных параметров (чаще всего предполагается нормальное распределение). На рис. 5.5 и 5.6 представлены совместные и маргинальные распределения ФК-параметров однокамерной модели с всасыванием, выбранной для описания поведения карбамазепина в организме, рассчитанные программой IT2B (параметрический подход) и NPEM (непараметрический подход) для популяции взрослых пациентов (99 человек), постоянно получающих терапию карбамазепином. Видно, что программа IT2B не позволила выявить подгруппу пациентов с более быстрым метаболизмом карбамазепина, наличие которой отчетливо показано с помощью программы NPEM (см. рис. 5.5, а и 5.6, а).

Для того чтобы понять причины таких различий в оценках распределения параметров и исключить артефакты в интерпретации результатов моделирова-

ния, мы провели вычислительный эксперимент. Было сгенерировано 25 гипотетических файлов с измерениями для «среднего пациента» (30 лет, 70 кг, 175 см, нормальная почечная функция), «получающего» режим дозирования 300 мг 2 раза в сутки. Измерения моделировались на основе однокамерной модели с всасыванием. Моделируемые пациенты отличались только значениями константы скорости метаболизма. Остальные параметры модели, такие, как биодоступность ($F=0.85$), константа скорости всасывания ($K_{abs}=0.7$ 1/ч), константа скорости выведения почечным путем ($K_{slope}=0.000045$ [ч·(мл/мин/1.73 м²)⁻¹]), объем распределения препарата ($V=1$ л/кг) были фиксированы для всех файлов в соответствии с характерными для карбамазепина значениями. Для первых 20 файлов константы скорости метаболизма K_m ранжировались в диапазоне 0.045-0.075 1/ч ($K_m=0.063\pm 0.009$ 1/ч, CV=14.8%), что соответствует подпопуляции с медленным и нормальным метаболизмом, для 5 файлов K_m принадлежала диапазону 0.185-0.21 1/ч ($K_m=0.2\pm 0.013$ 1/ч, CV=6.8%), что соответствует подпопуляции с быстрым метаболизмом. Каждый файл включал 8 точек наблюдений за концентрацией препарата в тест-камере, что вполне достаточно для получения точных оценок модельных параметров даже традиционными методами. Обратная задача моделирования решалась последовательно с помощью программ IT2B и NPEM. Для первых 20 файлов — более многочисленная подпопуляция с медленным метаболизмом — результаты идентификации всех ФК-параметров практически совпадают с заданными значениями как в случае IT2B ($K_{abs}=0.731$; $V=1.03$; $K_m=0.06\pm 0.0078$ (13%)), так и в случае NPEM оценок ($K_{abs}=0.71$; $V=1.01$; $K_m=0.062\pm 0.0075$ (12%)). Для остальных 5 файлов — малочисленная подпопуляция быстрых метаболизаторов — оценки параметра K_m , полученные с помощью непараметрического подхода мало отличаются от заданных значений ($K_{abs}=0.71$; $V=1.01$; $K_m=0.19\pm 0.002$ (1%)), в то время как оценки IT2B-алгоритма существенно занижают заданные значения ($K_m=0.14\pm 0.0074$ (5.3%)). В этом случае для получения достаточно близкого приближения заданных наблюдений модельными значениями, программа IT2B завышает оценки параметра K_{abs} в среднем до 0.98 1/ч, а параметра V до 1.27 л/кг. Кроме того, исходные данные не предполагали наличие корреляции между модельными параметрами, тем не менее корреляция между всеми параметрами, оцененная с помощью программы IT2B, близка к 1 (рис. 5.8, а). Максимальное значение корреляции между параметрами, оцененными программой NPEM, не превосходит 0.4 (рис. 5.8, б). При этом точность аппроксимации моделью имеющихся данных достаточно высокая в обоих случаях, а для IT2B-оценок даже чуть выше (рис. 5.9, а, б). Таким образом, в вычислительном эксперименте повторилась ситуация, возникающая при работе с реальными данными.

Полученные результаты достаточно часто возникают при сравнении результатов параметрического и непараметрического подходов. Обычно невозможно обнаружить пациентов с резко отличающимися значениями ФК-параметров с помощью парамет-

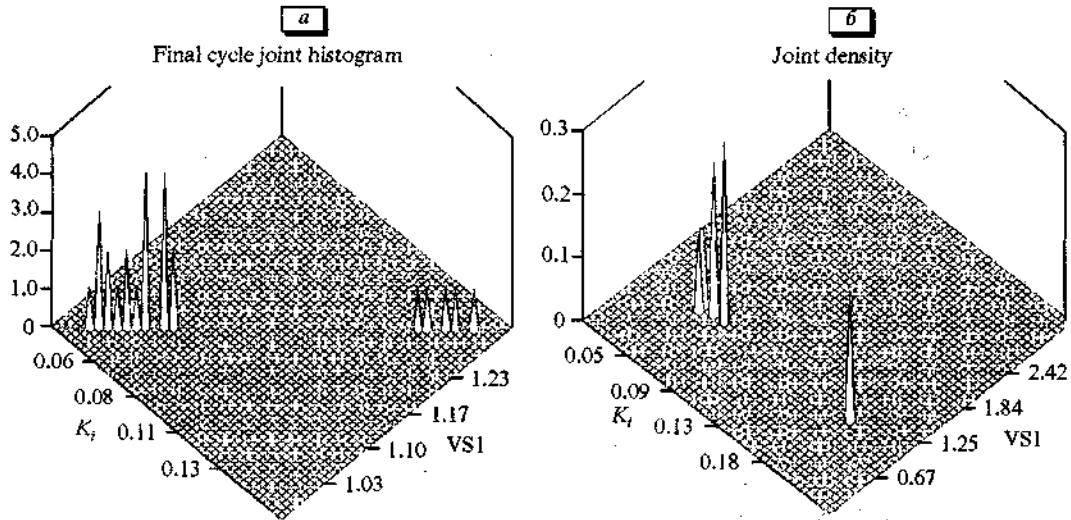


Рис. 5.8. Совместные плотности распределения ФК-параметров (константы скорости метаболизма (K_t) и кажущегося объема распределения ($VS1$)), оцененные программой IT2B (а) и NPEM (б) для гипотетической неоднородной популяции «пациентов», включающей подпопуляции быстрых и медленных метаболизеров.

рических алгоритмов. Кроме того, предположение о нормальном распределении параметров приводит при использовании параметрического подхода к заниженным оценкам значения межиндивидуальной вариабельности параметров, завышенным (близким к единице) значениям корреляционных коэффициентов между параметрами и более низким значениям функции максимального правдоподобия. Однако авторы работы [323] на основе математического моделирования продемонстрировали, что даже в случае, если исходное распределение по форме достаточно близко к нормальному, непараметрический подход дает более точные оценки распределения, наилучшим образом соответствующего имеющимся измерениям. Таким образом, в ходе различных вычислительных экспериментов было показано, что непараметрический подход является в большей степени математически обоснованным, а получаемые с его помощью результаты моделирования в большей степени соответствуют заданным распределениям параметров модели.

Таким образом, на современном этапе оптимальной стратегией расчета популяционной ФК/ФД-модели можно считать следующую последовательность действий [274]:

1. Оценить по данным калибровки коэффициенты полинома, моделирующего стандартное отклонение погрешности измерений. Если расчет производится по результатам измерений концентрации препарата, полученным в различных ФК-лабораториях, для учета межлабораторных различий точности измерений коэффициенты полинома должны быть идентифицированы для каждой лаборатории.
2. С помощью параметрического подхода (IT2B) получить оценки границ области допустимых значений параметров ФК/ФД-модели выбранной структуры.
3. Используя полином ошибки измерений, с помощью непараметрического подхода (NPEM, NPAG) получить совместные плотности распределения параметров модели, наилучшим образом соответствующие имеющимся измерениям.

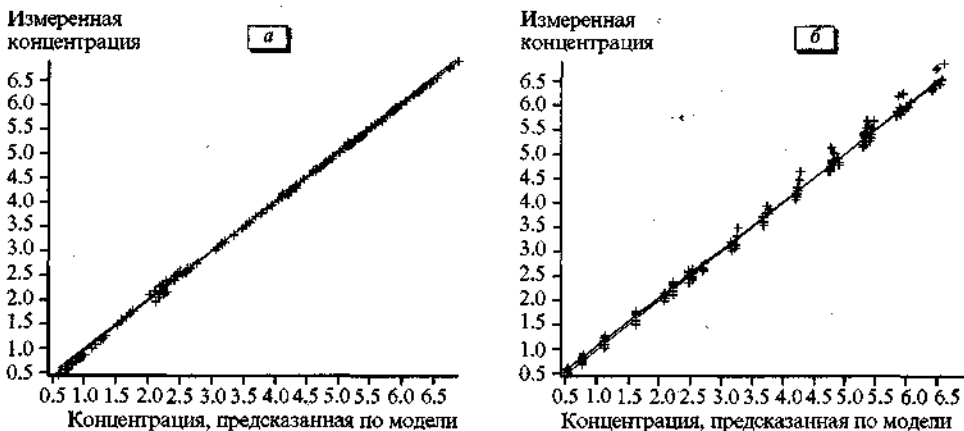


Рис. 5.9. Регрессионные соотношения модельных и реально измеренных значений концентрации препарата. а — идентификация параметров с помощью программы IT2B, б — с помощью программы NPEM.

Такая последовательность вычислений дает возможность оптимальным образом использовать как информацию о стандартном отклонении (SD) ошибки измерений, так и данные популяционных исследований для получения наиболее вероятных распределений параметров ФК/ФД-модели. Все эти этапы расчетов могут быть выполнены с помощью пакета программ USC*PACK.

5.5. Роль популяционного моделирования в решении задачи оптимизации дозирования

Рассчитанная одним из представленных выше методов популяционная ФК-модель — оптимальный способ хранения информации о поведении лекарственного препарата у данной группы пациентов. Она содержит статистические характеристики ФК-параметров и системного шума модели, выбранной для описания поведения изучаемого препарата в организме. Популяционная модель должна достаточно точно описывать не только средние значения параметров, но и их межиндивидуальную вариабельность, а также интраиндивидуальную вариабельность. Как мы показали, формально задача популяционного моделирования сводится к двухэтапной схеме: идентификация неизвестных параметров фармакокинетической модели по реально измеренным концентрациям препарата в крови каждого пациента популяции — первый этап; и описание совместного распределения значений параметров — второй этап. Эта задача в случае данных ТЛМ усложняется в связи со спецификой имеющихся измерений — ТЛМ редко предполагает взятие более 1-3 проб крови у каждого пациента. Традиционные методы не позволяют однозначно идентифицировать параметры даже самой простой ФК-модели по таким крайне ограниченным данным, помочь же в этом случае может применение байесовского подхода. Можно сказать, что развитие байесовских методов моделирования привело к широкому внедрению популяционных исследований. Популяционное моделирование не только применяется для описания распределения ФК/ФД-параметров препаратов у определенной категории пациентов, но и успешно используют в клинической практике для индивидуализации дозирования. При этом популяционная модель участвует в планировании начального режима дозирования пациенту до получения его данных ТЛМ, а также становится априорной информацией при идентификации индивидуальных значений параметров по данным ТЛМ на основе байесовского подхода (индивидуальная байесовская апостериорная модель).

Независимо от того, рассчитана ли популяционная плотность распределения параметров ФК/ФД-модели на основе параметрического или непараметрического подходов, в ходе индивидуализации терапии используются обычно только такие ее статистические характеристики, как средние значения (или медианы) и средние квадратичные отклонения параметров. При этом, упрощенно говоря, мы описываем ФК препарата у всей популяции с помощью параметров одного «среднего пациента» и показателя разброса

значений, или межиндивидуальной вариабельности. Понятно, что такой подход при планировании на основе средних популяционных значений параметров индивидуального режима дозирования или индивидуальной начальной терапии пациенту при отсутствии его данных ТЛМ будет давать достаточно грубое приближение к реальности (несмотря на пересчет терапии на массу тела, рост, возраст и клиренс креатинина пациента).

Затем, как мы сказали, когда информация об индивидуальной ФК пациента (данные ТЛМ) становится доступной, для получения оценок его индивидуальных ФК-параметров в настоящее время широко применяется байесовский подход максимума апостериорной вероятности MAP. Основным недостатком этого параметрического подхода является предположение о нормальном распределении параметров модели. Кроме того, в результате его применения идентифицируется только один набор индивидуальных значений параметров для пациента, наилучшим образом отвечающий выбранному критерию качества приближения имеющихся наблюдений моделью. Возможность того, что пациент имеет совсем другой набор индивидуальных значений параметров, этот подход не допускает.

Индивидуализацию фармакотерапии можно рассматривать как задачу управления, а из теории управления известно, что управление, основанное лишь на оценке «центральной тенденции», всегда дает результаты несколько хуже оптимальных. Реальное распределение значений параметров в популяции может оказаться несимметричным или даже мультимодальным. Тогда планирование режима дозирования на основе среднего значения может стать просто опасным. Допустим, среднее значение кажущегося объема распределения близко к значению 70-го перцентиля распределения параметра. Значит, использование при расчете доз среднего значения этого параметра приведет к тому, что порядка 70% популяции будет иметь значения концентрации выше выбранной терапевтической цели, а 30% — ниже.

Повысить точность прогноза удастся на основе так называемого метода множественной модели (Multiple Model MM) [56-58,285]. Применение такой модели в популяционном моделировании позволяет наиболее полно использовать всю информацию, содержащуюся в совместной плотности распределения ФК-параметров модели, построенной с помощью непараметрического подхода. Итак, допустим, в результате применения непараметрического алгоритма, например NPEM, мы получили совместную плотность распределения параметров, представляющую собой набор N точек в многомерном пространстве параметров, каждая с оценкой ее вероятности на основе имеющихся данных. Каждой такой точке соответствует набор конкретных значений ФК-параметров модели, задающих при известной схеме дозирования определенный профиль концентрации препарата в крови. При планировании начального режима дозы рассчитываются таким образом, чтобы квадратичное отклонение модельных уровней препарата в крови, рассчитанных для

всех имеющихся N опорных точек, от желаемой терапевтической цели, было минимальным. А в качестве весов в этой критериальной функции используются полученные на предыдущем этапе оценки вероятности опорных точек распределения (в сумме такие значения весов дают 1). Подразумевается, что планируемый режим дозирования «назначается» N пациентам, а прогноз соответствующих будущих значений концентрации при выбранном режиме делается на основе индивидуальных наборов значений параметров каждого такого пациента и соответствующих им N ФК-профилей. Можно сказать, что в планировании режима дозирования принимает участие не одна средняя популяционная модель (популяционное среднее значение), а N более или менее вероятных моделей (значения ФК-параметров N субъектов популяции) — множественная модель (ММ). Поскольку ММ-режим рассчитывается таким образом, чтобы минимизировать общий взвешенный квадрат ошибки в достижении терапевтической цели, он позволяет достичь цели с максимально возможной точностью.

Проиллюстрировать необходимость применения такого подхода можно с помощью следующего гипотетического примера. Допустим, нужно рассчитать оптимальный режим как серию внутривенных инфузий (различной длительности и с различной скоростью введения) лидокаина, который бы позволил создать

концентрацию препарата в крови на уровне 3 мкг/л в момент окончания каждого такого введения. На основе данных ТЛМ 81 пациента были получены средние популяционные значения ФК-параметров двухкамерной модели поведения лидокаина. С помощью байесовского подхода на основе этих популяционных значений был рассчитан средний режим дозирования, позволяющий точно достичь желаемой терапевтической цели (рис. 5.10, а). Теперь «дадим» такой средний режим всем пациентам нашей популяции. Рис. 5.10, б демонстрирует значительную широту значений концентраций лидокаина в крови, создаваемых одним и тем же средним режимом у различных пациентов. Это происходит во многом из-за существенных различий в индивидуальных значениях ФК-параметров. Видны и выделяющиеся группы таких ФК-профилей, соответствующие подгруппам пациентов в популяции с резко различающимися значениями ФК-параметров. Мы видим, что большинство моделируемых ФК-профилей лежит значительно выше выбранной терапевтической цели. На рис. 5.10, в показаны ФК-профили, рассчитанные для тех же пациентов популяции, но на основе режима дозирования, оцененного с помощью ММ. Видно, что разброс значений концентрации становится гораздо меньшим, а сами ФК-кривые в большей степени приближены к терапевтической цели. Этот простой пример демонст-

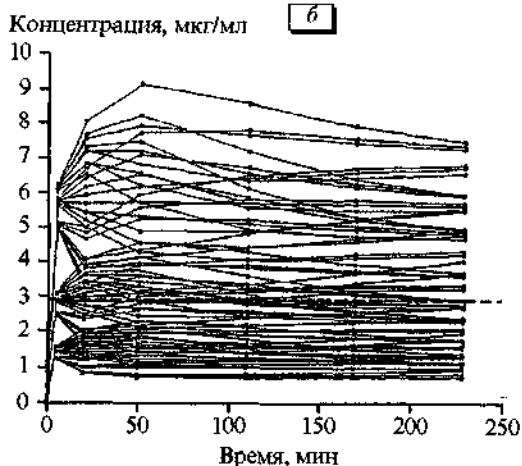
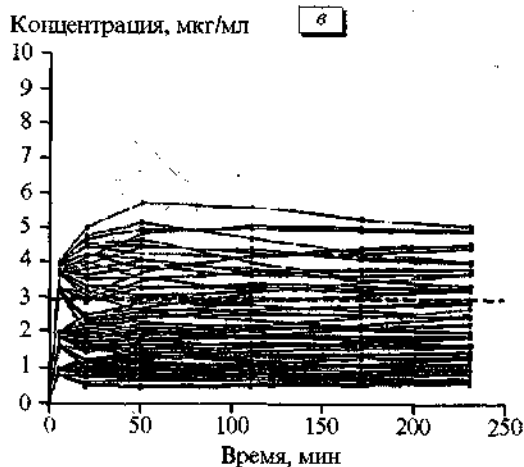
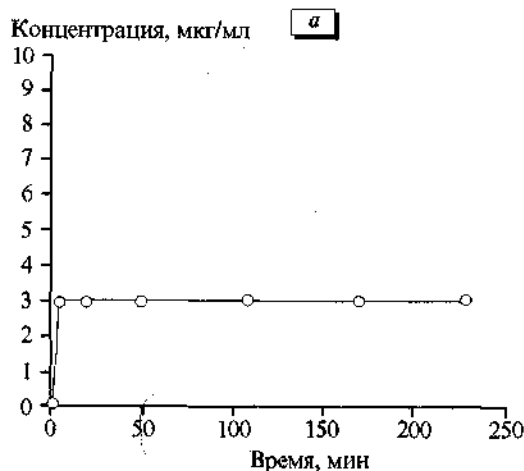


Рис. 5.10. Выбранная терапевтическая цель (концентрация лидокаина в крови 3 мкг/л) и фармакокинетические профили концентрации лидокаина в крови, рассчитанные:

а — на основе средних популяционных параметров двухкамерной ФК-модели для достижения выбранной терапевтической цели; б — на основе среднего режима дозирования, «назначенного» каждому пациенту популяции; в — на основе ММ-подхода.

рирует возможные последствия использования среднего режима дозирования препарата с узким терапевтическим коридором, характеризующегося значительной межиндивидуальной вариабельностью ФК-параметров.

Подход множественной модели расширяет возможности и корректировки терапии по имеющимся данным мониторинга. На основе теоремы Байеса после измерения концентрации препарата у пациента пересчитываются вероятности поддерживающих точек популяционного распределения, последнее при этом становится априорным. Большую вероятность в апостериорном распределении получают те точки, или те наборы значений параметров модели, которые наиболее правдоподобно позволяют описать имеющиеся измерения концентраций у пациента при заданном режиме дозирования. Такие байесовские апостериорные оценки совместной плотности распределения индивидуальных значений параметров, обычно состоящие из сравнительно небольшого числа поддерживающих точек, используются затем для реконструкции траекторий концентраций, относящихся к прошлой терапии и планированию оптимального режима дозирования. Здесь, как и раньше, такая реконструкция ФК-профилей, характерных для прошлой тера-

пии, позволяет сопоставить их с изменениями во времени клинического состояния пациента для оценки его индивидуальной чувствительности к проводимой терапии и выбора будущей терапевтической цели.

Метод множественной модели реализован в рамках программного обеспечения USC*PACK (MM-USC*PACK), и о его возможностях мы будем говорить подробнее в главе, касающейся клинических приложений. Этот метод позволяет рассчитывать оптимальный режим дозирования для достижения желаемой терапевтической цели с максимально возможной точностью.

Традиционные методы оценивания параметров модели по имеющимся наблюдениям предполагают, что значения параметров фиксированы, или неизменны в течение каждого просмотра данных. Но возможно также и рекурсивное оценивание модельных параметров, если после каждого вновь поступившего наблюдения происходит небольшая перестройка оценок параметров. Байесовский алгоритм такого последовательного анализа данных реализован в новой версии программы MM-USC*PACK (The Interacting Multiple Model (IMM) algorithm) [58]. Новый метод позволяет моделировать возможные изменения индивидуальных значений ФК-параметров в ходе терапии.

6. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ И ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ

6.1. Оптимизация процедуры ТЛМ. Различные стратегии ТЛМ

ФК/ФД-исследования, проводимые на I-II фазе клинических испытаний, исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов предполагают измерение полного ФК-профиля (кривая концентрации препарата в крови и, может быть, в моче) после однократного или многократного приема исследуемого препарата обычно у небольшого числа здоровых добровольцев (реже у пациентов). Моменты взятия проб крови выбираются для каждого изучаемого препарата с тем, чтобы была доступна информация как о процессе абсорбции, так и о распределении и выведении данного препарата (обычно продолжительность измерений составляет 3-4 периода полувыведения препарата или до снижения концентрации ниже пределов регистрации). Измерения, число которых больше параметров ФК/ФД-модели, позволяют оценить эти параметры структурно идентифицируемой модели любым традиционным способом (методом наименьших квадратов, методом максимального правдоподобия и т.п.).

Однако совсем иная ситуация возникает, например при анализе данных ТЛМ или скрининга. В этом случае концентрация препарата в крови в интервале дозирования измеряется не более 1-3 раз. Причем даже взятие трех проб крови становится этической и экономической проблемой. Индивидуализация дозирования на основе математического моделирования по данным ТЛМ подразумевает, что эти ограниченные измерения должны быть использованы для идентификации значений параметров ФК/ФД-модели. В такой ситуации особую важность приобретают подходы и методы, позволяющие оптимизировать эксперимент и получить максимальное количество информации при минимальном числе измерений. В физиологии обычно принято разделять понятия «модель» и «эксперимент», при этом под словом «модель» понимают модель системы, тогда мы можем говорить о проведении экспериментов над выбранной моделью. Эксперимент при таком подходе определяется начальными условиями, входами и наблюдениями Y .

С точки зрения математики эту задачу, решаемую в рамках теории планирования эксперимента и теории информации, можно сформулировать следующим образом. Нужно определить план эксперимента, удовлетворяющий выбранному критерию оптимальности, или критерию качества эксперимента $j(\cdot)$. После определения критерия оптимальности схема эксперимента выбирается как решение задачи условной оптимизации. Множество экспериментов определяется числом и расположением входов и выходов модели, функциями входов (способом введения препарата), продолжительностью периода наблюдения, числом и моментами времени проведения измерений и т.п. План эксперимента считается оптимальным, если

выбранный критерий оптимальности $j(\cdot)$ достигает своего минимального значения при этом плане.

Эксперимент (e) для оценки ФК-параметров должен быть выбран так, чтобы минимизировать меру неопределенности оценки θ параметров модели. Классическим примером критерия оптимальности является построение функции F от информационной матрицы Фишера* $M_F(\theta, e)$, свойства которой определяют ее использование как подходящей характеристики меры неопределенности оцениваемого параметра:

$$j(e) = \Phi(M_F(\theta, e)). \quad (6.1)$$

Поскольку задачу идентификации параметров ФК-модели можно рассматривать как регрессионную, для подбора вектора параметров θ необходимы сведения о распределении ошибки регрессионной модели. При этом оказывается, что погрешность оценки истинного значения параметра θ с помощью статистики зависит от выбора точек, в которых измеряется функция наблюдения [139]. Это дает возможность построить критерий качества эксперимента как меру ошибки оценки параметра θ и планировать эксперимент, желая минимизировать эту ошибку.

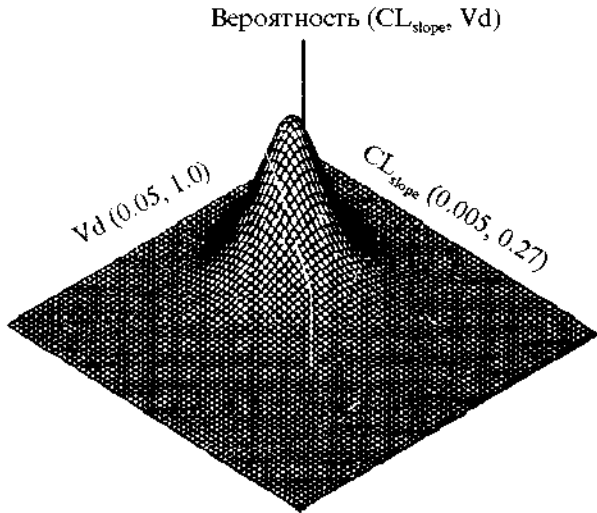
В зависимости от конкретной формы выбранного критерия оптимальности эксперимента различают D-, L-, E-, C- и др. оптимальные стратегии. Их определение и обзор основных методов расчета приведены в [12, 16, 32, 48, 79, 509, 550, 574].

Наиболее часто для вычисления оптимального эксперимента в задачах ФК и ФД используется **D-оптимальный критерий** [90]. Он заключается в максимизации определителя информационной матрицы Фишера и задается следующим критерием оптимальности:

$$\Phi(M_F) = [\det(M_F)]^{-1}. \quad (6.2)$$

Частота применения этой стратегии объясняется особенностями ее геометрической интерпретации: асимптотические доверительные области для оценок максимального правдоподобия неизвестных параметров θ представляют собой эллипсоиды, а D-оптимальный эксперимент минимизирует их объемы [90, 192, 320, 491], т.е. минимизирует неопределенность такой оценки. Наглядно это можно представить следующим образом. Форма типичной совместной плотности распределения ФК-параметров модели (в данном случае кажушегося объема распределения и почечного клиренса) представляет собой «гору», объем которой и может служить мерой неопределенности наших знаний о значениях этих параметров (рис. 6.1). Этот объем обратно пропорционален определителю соответствующей информационной матрицы Фишера.

Можно сказать, что с точки зрения D-оптимального дизайна наиболее информативными считаются моменты взятия проб, в которые изменения в значениях модельных параметров приводят к наибольшим изменениям модельных выходов (в нашем случае кривые «концентрация—время»), или в так называемые



Среднее значение $Vd=0.318$, $SD=0.1243$, мода= 0.2415 L/kg
 Среднее значение $CL_{slope}=0.0688$, $SD=0.02599$, мода= 0.05218
 Вертикальная прямая — точное значение оцениваемых параметров

Рис. 6.1. Форма совместной плотности распределения ФК-параметров (кажущегося объема распределения и почечного клиренса).

наиболее чувствительные моменты времени. Другими словами, наиболее чувствительными являются моменты времени, в которые частная производная функ-

ции выхода модели (профили концентрации) по параметру максимальна.

Значения оптимальных моментов измерений, полученные в соответствии с D-оптимальным критерием, существенно зависят от выбранной структуры модели, выбранного режима дозирования (входы модели), дисперсии погрешности измерений, априорных значений модельных параметров. При этом если в качестве априорных заданы средние популяционные значения, то будет рассчитана средняя D-оптимальная стратегия для мониторингования определенного лекарственного препарата у определенной категории пациентов. Если по данным ТЛМ удалось получить оценки индивидуальных значений ФК-параметров, на их основе можно рассчитать индивидуальную D-оптимальную стратегию для последующего проведения процедуры ТЛМ этого препарата у этого пациента.

Таким образом, мы сталкиваемся с противоречием. Чтобы оценить параметры модели с максимальной точностью, мы должны проводить измерения в наиболее информативные моменты времени, например, в соответствии с D-оптимальной стратегией. С другой стороны, для того чтобы оценить эти оптимальные моменты времени измерений, мы должны использовать оценки значений модельных параметров в качестве априорной информации. Разрешить это противоречие удастся на основе предложенного D'Argenio [139] алгоритма последовательных оценок.

*Имея дело с несмещенными и приближенно нормальными оценками модельных параметров на основании совокупности наблюдений, или выборки, естественно считать дисперсии таких оценок характеристиками точности оценок. Насколько точно можно оценить параметры модели при данном числе наблюдений, другими словами, есть ли нижняя граница для дисперсии оценки параметра (или ковариационной матрицы оценок в многопараметрическом случае) при данном объеме выборки? Р.Фишер ввел в математическую статистику понятия «количество информации в выборке» и «количество информации в отдельном наблюдении». Аналогом количества информации в случае многих параметров служит **информационная матрица Фишера**.

Пусть e — вектор экспериментов, e_i — экспериментальные условия, относящиеся к i -измерению, n — общее число выполненных измерений. Обозначим $Y(e)$ вектор размерности n всех наблюдений и θ — вектор (размерности m) параметров, которые необходимо оценить по имеющимся измерениям. Ошибка наблюдений $\epsilon(e)$ предполагается аддитивной с нулевым математическим ожиданием и распределением, которое обычно считается не зависящим от параметров θ . В большинстве практических случаев такая ошибка моделируется как белый шум (ϵ_i — независимые, нормально распределенные — $N(0, \sigma_i^2)$). Обозначим $f(\theta, e)$ вектор выхода для модели с параметрами θ , соответствующий наблюдениям $Y(e)$. Предположим, что структура модели не содержит ошибки. Тогда существует истинное значение вектора параметров θ^* такое, что $Y(e) = f(\theta^*, e) + \epsilon(e)$. При некоторых условиях оценка вектора параметров θ , полученная методом максимального правдоподобия на основании измерений Y , будет иметь асимптотически нормальное распределение, среднее значение которого соответствует истинному значению вектора параметров θ^* , а дисперсия определяется нормализованной информационной матрицей Фишера $M_F(\theta^*, e)$:

$$\hat{\theta}_{ML} \rightarrow N\left\{\theta^*, \frac{1}{n} M_F^{-1}(\theta^*, e)\right\}.$$

В случае независимых и нормально распределенных ошибок наблюдений эта симметрическая $(m \times m)$ -матрица может быть оценена как:

$$M_F(\theta, e) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{\sigma_i^2} \frac{\partial f_i(\theta, e^i)}{\partial \theta} \frac{\partial f_i(\theta, e^i)}{\partial \theta^T}.$$

Из неравенства Крамера—Рао [31] $\frac{1}{n} M_F^{-1}(\theta^*, e)$ как раз и является нижней границей асимптотической ковариационной матрицы любой несмещенной оценки θ , т.е. при данном объеме выборки точность несмещенной оценки параметров будет ограничена снизу независимо от способа получения этой оценки. Это свойство лежит в основе использования информационной матрицы Фишера как подходящей характеристики меры неопределенности оценки параметра. Эксперимент e планируется таким образом, чтобы минимизировать неопределенность такой оценки. Поэтому классическими критериями оптимальности являются подходящие функции от информационной матрицы Фишера. Интересно, что, минимизируя меру неопределенности при планировании оптимального эксперимента, мы тем самым максимизируем меру идентифицируемости параметров модели [550].

Суть этой процедуры состоит в следующем. Если параметры выбранной ФК/ФД-модели неизвестны до начала исследования, измерения концентрации препарата в крови первого включенного в исследование пациента проводят в произвольные моменты времени. Полученные измерения используют для расчета индивидуальных значений ФК-параметров первого пациента, и по ним оцениваются оптимальные моменты времени измерений для следующего пациента. На следующем этапе оценки модельных параметров первых двух пациентов усредняются, и на основе полученных средних значений оценивается оптимальная стратегия измерений для следующего пациента и т.д. Постепенно эта процедура сходится к оценкам оптимальных моментов времени измерений, полученным на основе популяционных значений параметров модели [139]. Этот алгоритм был применен на практике, например, в работе [533].

Известны различные алгоритмы и программы для определения наилучшей стратегии и вычисления параметров оптимального медико-биологического эксперимента [12, 158-161, 168, 320]. Оптимальный дизайн может быть определен и в случае некомпартментного подхода к анализу ФК-данных [140, 298]. Обзор методов планирования оптимального эксперимента для задач идентификации параметров моделей предложен в работе [550]. Там же обсуждаются концептуальные основы D-оптимальной стратегии, ее применение к задачам идентификации параметров моделей ФК и индивидуализации фармакотерапии.

Обычно задача планирования ФК-эксперимента в случае проведения рутинной процедуры ТЛМ подразумевает вычисление минимального набора оптимальных моментов времени проведения измерений для получения максимальной информации о ФК-поведении препарата.

График на рис. 6.2 демонстрирует типичный процесс выведения препарата из крови в случае наличия начальной фазы его распределения. Для аминогликозидов характерная точка перегиба графика относится к периоду 0.5-1.0 ч после окончания внутривенной инфузии. Последние 10-15 лет обычно пиковую концентрацию аминогликозидов рекомендовалось получать через 20-60 мин после окончания инфузии, т.е. в окрестности точки перегиба. Возможное объяснение подобной рекомендации заключается в том, что принято считать «наилучшим» измерение концентрации препарата после завершения фазы распределения во время фазы его элиминации. Считалось, что измерение пиковой концентрации препарата с такой задержкой и последующее измерение минимальной концентрации перед следующим введением позволит точнее оценить константу скорости элиминации выбранной однокамерной модели, хотя никакого строгого обоснования такой стратегии представлено не было. В качестве объяснений выдвигалось положение, что однокамерная модель не может адекватно описать фазу распределения препарата, которая наблюдается в поведении аминогликозидов и некоторых других препаратов, а также предположения, лежащие в основе метода линейной регрессии для анализа ФК-дан-

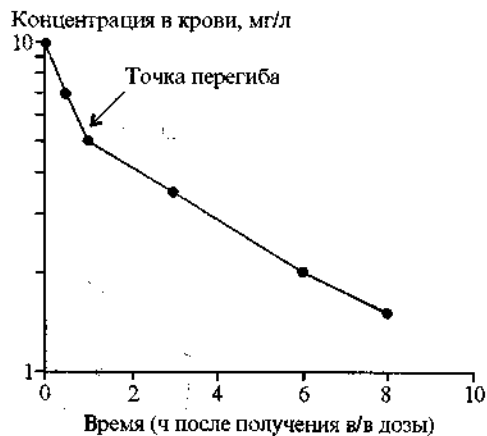


Рис. 6.2. Типичный график выведения гентамицина из крови, построенный в координатах $\ln C-t$. Точка изгиба прямой линии обычно соответствует получасовому интервалу после окончания внутривенной инфузии.

ных. Однако нет никаких объективных доказательств, что такая стратегия измерений может улучшить точность оценки ФК-параметров аминогликозидов на основе выбранной для анализа данных однокамерной модели. Понятно, что при любой стратегии получения измерительной информации однокамерная модель не начнет «работать» как двухкамерная.

Конечно, любые ФК-модели несовершенны и лишь приближенно описывают процесс кинетики препарата при определенных допущениях. И тем не менее какая-то ФК-модель должна быть выбрана для оптимизации фармакотерапии, после чего в соответствии со структурой модели необходимо определить оптимальные моменты времени взятия проб для максимально точной оценки ее параметров.

Можно показать, что в большинстве случаев интермиттирующего внутривенного введения и однокамерной модели, выбранной для описания поведения препарата (как это обычно делается в случае терапии аминогликозидами), наиболее информативными, с точки зрения D-оптимальной стратегии, моментами взятия проб будут момент сразу после окончания инфузии (максимальная концентрация) и момент времени $t = 1/K_{el} = 1.44 \cdot T_{1/2}$ после окончания инфузии (рис. 6.3, а, б). Измерение пиковой концентрации в этом случае содержит максимум информации о значении кажущегося объема распределения V , а измеренный уровень через $1.44 \cdot T_{1/2}$ (снижение уровня до порядка 36% от достигнутой C_{max}) содержит максимум информации о значении константы скорости элиминации (K_{el}). Эти результаты были получены для терапии гентамицином в случае его повторяющегося внутривенного введения при условии постоянства дисперсии ошибки измерений во всем диапазоне измерения концентрации препарата [279].

D-оптимальные моменты времени взятия проб крови при получении пациентом внутривенной нагрузочной дозы, а затем внутривенной инфузии препарата с постоянной скоростью, в случае применения однокамерной модели отмечены на рис. 6.3, в. D-оптимальная стратегия предполагает взятие первой проб

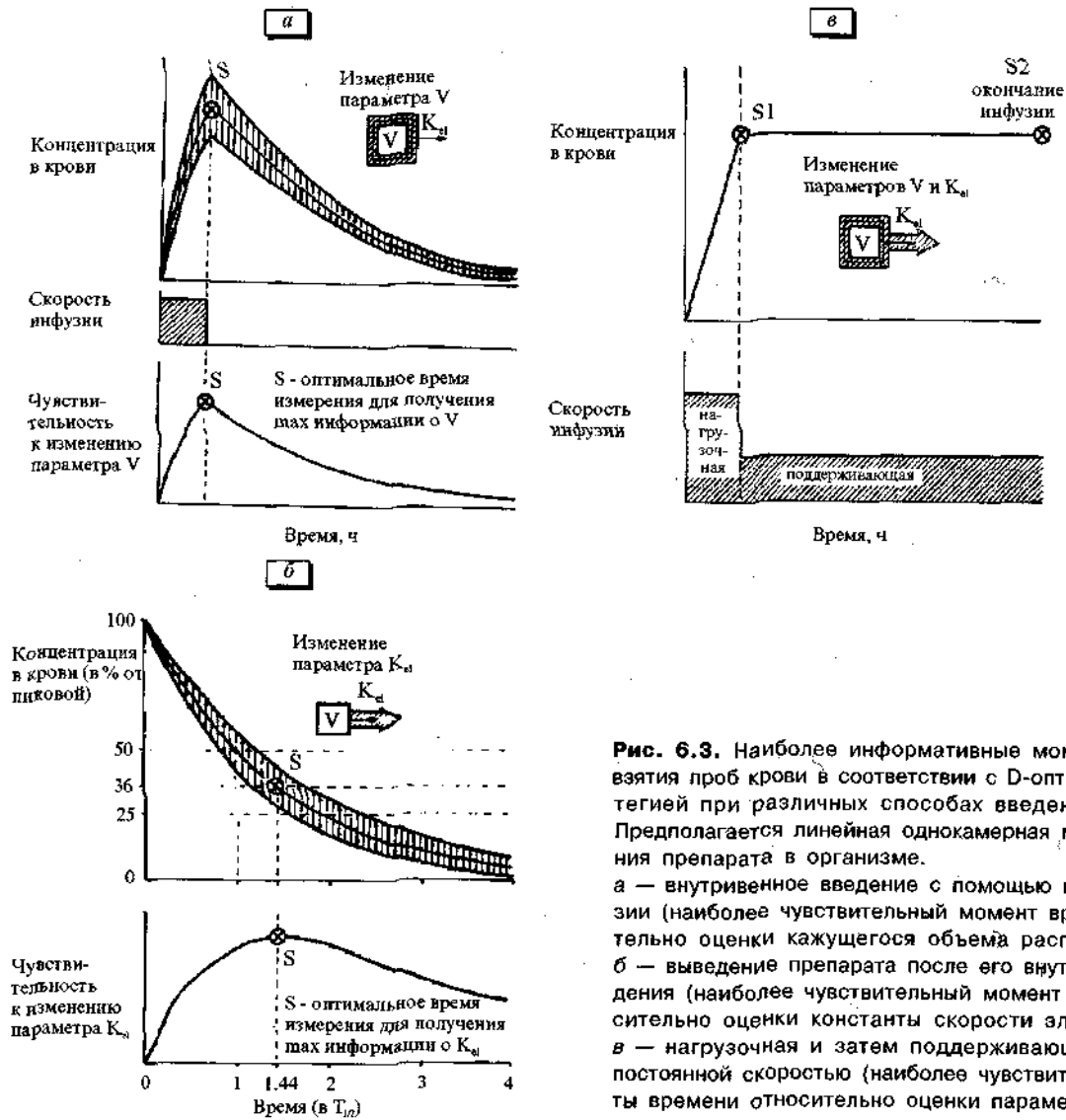


Рис. 6.3. Наиболее информативные моменты времени взятия проб крови в соответствии с D-оптимальной стратегией при различных способах введения препарата. Предполагается линейная однокамерная модель поведения препарата в организме.

а — внутривенное введение с помощью короткой инфузии (наиболее чувствительный момент времени относительно оценки кажущегося объема распределения V), б — выведение препарата после его внутривенного введения (наиболее чувствительный момент времени относительно оценки константы скорости элиминации K_{el}), в — нагрузочная и затем поддерживающая инфузия с постоянной скоростью (наиболее чувствительные моменты времени относительно оценки параметров V и K_{el}).

бы сразу после окончания нагрузочного введения препарата. После этого момента концентрация постепенно достигает плато. Измерение максимальной концентрации относится к моменту установления ее стационарного уровня (время составляет порядка 5 периодов полувыведения препарата), после чего ее дальнейшее изменение пренебрежительно мало. Времени установления стационарной концентрации соответствует и оптимальное время взятия второй пробы крови. Эти два момента времени являются наиболее информативными в отношении оценок ФК-параметров: кажущегося объема распределения и константы скорости элиминации препарата. Такая стратегия применялась, например, для ТЛМ теофиллина и прокаинамида, которые часто вводятся по этой схеме. Однако на практике решение о времени второго измерения принимается в соответствии с клинической ситуацией и реальной возможностью ждать установления стационарной концентрации для проведения ее измерений и последующей корректировки терапии.

Интересные результаты, касающиеся зависимости получаемой информации от различных стратегий измерения концентрации препарата в крови, демонстрируют следующие графики (рис. 6.4) [139]. Здесь наглядно показано, что не само число измерений, а именно моменты времени взятия проб часто определяют степень информативности ФК-исследования, которая в проведенном вычислительном эксперименте возрастала в зависимости от стратегии получения проб от 6 практически до 100% (информационный индекс в % от максимального). Здесь предполагалось интермиттирующее внутримышечное введение 80 мг гентамицина каждые 8 ч в течение 2 первых суток терапии. Информационный индекс, характеризующий количество получаемой информации, оценивался как объем пространства, ограниченного поверхностью совместной плотности распределения ФК-параметров модели (рис. 6.1). Вычислительный эксперимент должен был ответить на вопрос, в какие моменты времени взять 4 пробы крови для наиболее точной идентификации ФК-параметров (V — кажущийся объем распределе-

ния и K_{el} — константа скорости элиминации) однокамерной модели с всасыванием. Так, взятие всех 4 проб в течение первого интервала дозирования (рис. 6.4, а) позволяет получить лишь 6% максимально возможной информации. Повторные измерения в одни и те же D-оптимальные моменты времени в пределах первого интервала дозирования удваивают значе- ние информационного индекса — 13% (рис. 6.4, б). Получение проб в D-оптимальные моменты (по два измерения в первых двух интервалах) приводят к дальнейшему росту информационного индекса — 31% (рис. 6.4, в). Получение второй пары измерений в 4-м интервале дозирования увеличивает индекс до 42% (рис. 6.4, г). Получение второй пары измерений позд-

нее, в конце второго дня режима дозирования, не позволяет существенно увеличить информационный индекс — 43%, поскольку после окончания первого дня дозирования препарата установилось его стационарное распределение в организме (рис. 6.4, д). Следующая нестандартная стратегия измерений приводит к резкому возрастанию информационного индекса до 82% (рис. 6.4, е). Наилучшей же оказывается стратегия, предполагающая повторные измерения в D-оптимальные моменты в первом интервале и после установления стационарного состояния (рис. 6.4, ж). Эти результаты относятся к 2 первым суткам терапии (при внутримышечном введении аминогликозидов).

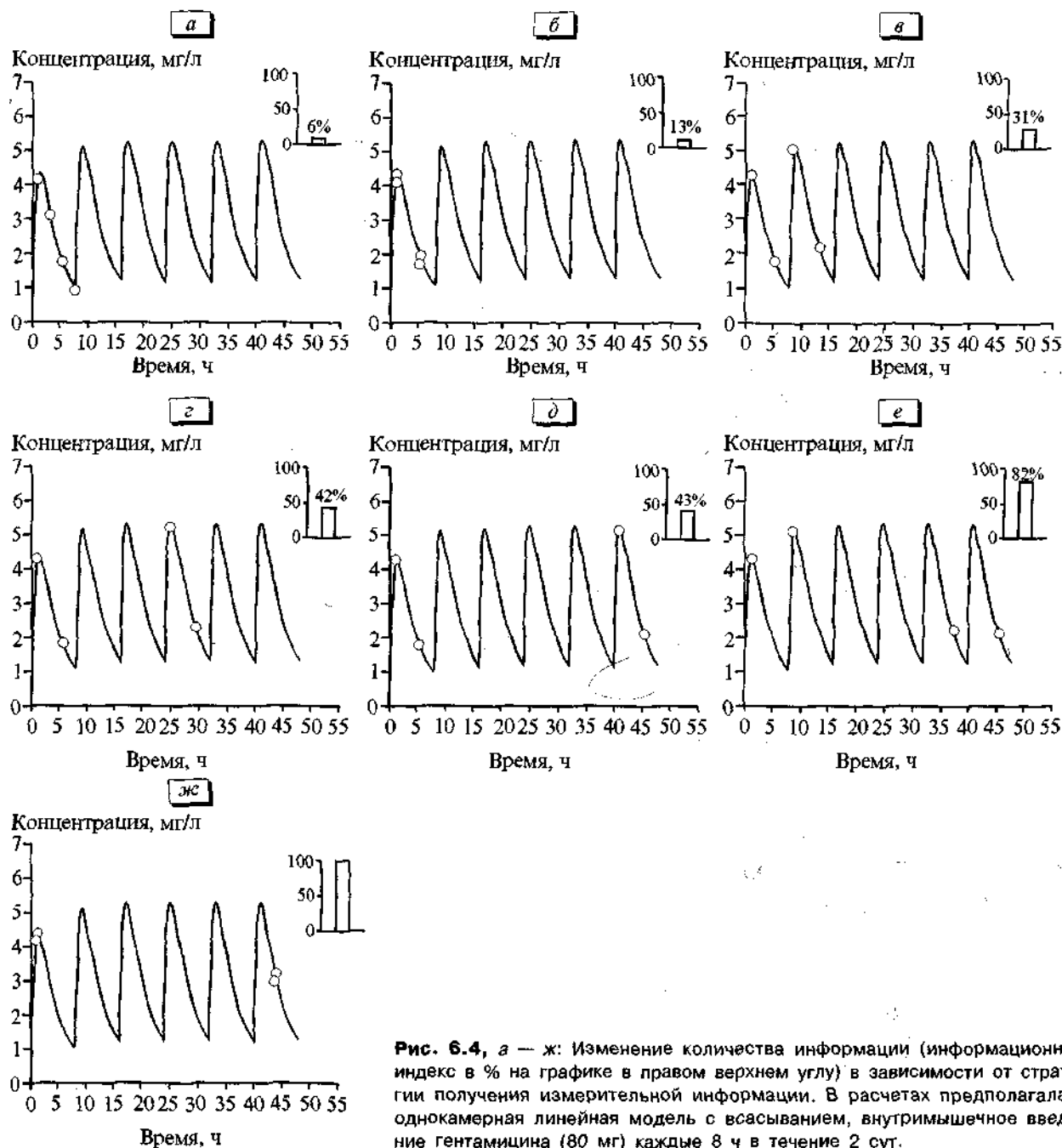


Рис. 6.4, а — ж: Изменение количества информации (информационный индекс в % на графике в правом верхнем углу) в зависимости от стратегии получения измерительной информации. В расчете предполагалась однокамерная линейная модель с всасыванием, внутримышечное введение гентамицина (80 мг) каждые 8 ч в течение 2 сут.

Для клинической практики очень важным является вопрос, нужно ли ждать установления стационарной концентрации препарата и лишь потом начинать мониторинг и подбор индивидуальной терапии. На этот вопрос в случае терапии гентамицином помогает ответить следующее исследование [139]. На рис. 6.5 представлены зависимости информационного индекса от времени взятия второй пробы крови при условии, что первая проба была взята в D-оптимальный момент времени в пределах первого интервала дозирования. График на рис. 6.5, а относится к случаю, когда клиренс креатинина равен 100 мл/мин/1.73 м². На графике видно, что есть два наилучших момента взятия проб в первом интервале дозирования, но измерение концентрации в последующих интервалах дает существенно больше информации. Максимальную информацию, которую можно в принципе получить в пределах первых суток режима дозирования, дает измерение концентрации между 20-м и 22-м часами режима. График на рис. 6.5, б относится к такому же типу терапии, но клиренс креатинина у пациента предполагается сниженным до 40 мл/мин/1.73 м². В этой ситуации, когда препарат очень медленно выводится почками и его концентрация в плазме меняется незначительно в интервале дозирования, последующие измерения в первом интервале не дают никакой дополнительной информации по сравнению с первой пробой. В течение первых суток терапии наилучшим для взятия второй пробы у пациента будет момент снижения концентрации препарата в конце третьего интервала дозирования.

Вообще, вычислительный эксперимент показал, что и для внутривенного введения гентамицина с интервалом 8, 12 и 24 ч для значений клиренса креатинина в пределах от 50 до 100 мл/мин/1.73 м² и при условии получения проб крови в пределах первых суток терапии, наилучшими оказываются следующие моменты времени: первое измерение сразу после окончания инфузии, на максимуме концентрации, а второе — в период между 20-м и 22-м часом режима дозирования. Эти моменты могут считаться D-оптимальными для широкого диапазона интервалов дозирования и значений клиренса креатинина. Кроме того, полученные результаты могут быть распространены и на другие аминогликозиды, значения ФК-параметров которых близки к значениям, характерным для гентамицина.

D-оптимальные моменты времени проведения процедуры ТЛМ могут быть рассчитаны для однокамерных и двухкамерных моделей и различных способов введения препарата с помощью программы ADAPT II, разработанной D'Argenio и соавт. [136-141]. С помощью этой программы на основе результатов популяционного ФК-моделирования поведения противосудорожных препаратов мы оценили D-оптимальные стратегии их мониторинга при пероральном способе введения. В качестве информации для работы программы ADAPT II использовались оцененные нами методами популяционного моделирования статистические характеристики ФК-параметров линейной однокамерной модели с всасыванием,

выбранной для описания поведения изучаемых нами ПП в организме. Рассчитанные программой ADAPT II оптимальные моменты измерений в 12-часовом интервале дозирования для рассмотренных ПП приведены в 1-3-м столбцах табл. 6.1. Для некоторых препаратов D-оптимальные моменты времени измерений концентрации в ходе процедуры ТЛМ указаны на рис. 6.6.

Кроме D-оптимальной стратегии, которая предполагает проведение измерений, число которых равно числу идентифицируемых параметров модели, на практике часто применяется стратегия «максимум—минимум» (или «пик—спад»). Последняя подразумевает измерение двух значений концентраций: непосредственно перед очередным введением (минимум) и в момент предполагаемого максимума концентрации препарата в крови T_{max} (последний столбец таблицы 6.1 в случае ПП). Конечно, поскольку в расчетах D-оптимальной стратегии измерений использовались средние (или медианные) значения ФК-параметров, средними будут и оцененные на их основе моменты времени измерений. Естественно, пользуясь в ходе ТЛМ средними оценками значений оптимальных моментов взятия проб крови, для каждого пациента эти моменты будут находиться лишь в некоторой окрестности его индивидуальных информативных моментов. Если же у пациента уже были измерены концентрации препарата в крови и по ним идентифицированы индивидуальные значения ФК-параметров, с помощью программы ADAPT II можно рассчитать индивидуальные значения оптимальных моментов последующих измерений. Надо заметить, что для моделирования с помощью программы USC*PACK не принципиально, было ли это измерение проведено именно на пике концентрации, до или после достижения стационарного распределения. Существенно, чтобы информация о времени измерения и приема препарата была без искажений введена в программу. На основе байесовского подхода оценки индивидуальных значений параметров могут быть получены даже по одному измерению концентрации препарата в крови пациента. Однако нужно понимать, что, чем меньшей информацией об индивидуальной ФК мы располагаем, тем большей роль в байесовском функционале качества приближения играет популяционная модель (априорная информация). С ростом числа проб увеличивается наш объем знаний о ФК-реакции пациента, а значит, снижается и роль популяционных значений в апостериорных оценках индивидуальных значений параметров.

Считается, что параметры, идентифицированные по данным, полученным с помощью D-оптимальной стратегии, мало отличаются от их оценок, полученных на основе измерения полного ФК-профиля [168,169]. Измерение меньшего числа точек или проведение измерений концентрации в менее информативные моменты времени приводит к снижению точности полученных оценок. Приведем результаты вычислительного эксперимента для сравнения точности прогноза при проведении ТЛМ по стратегии «пик—спад» и по D-оптимальной стратегии [85]. При этом были ис-

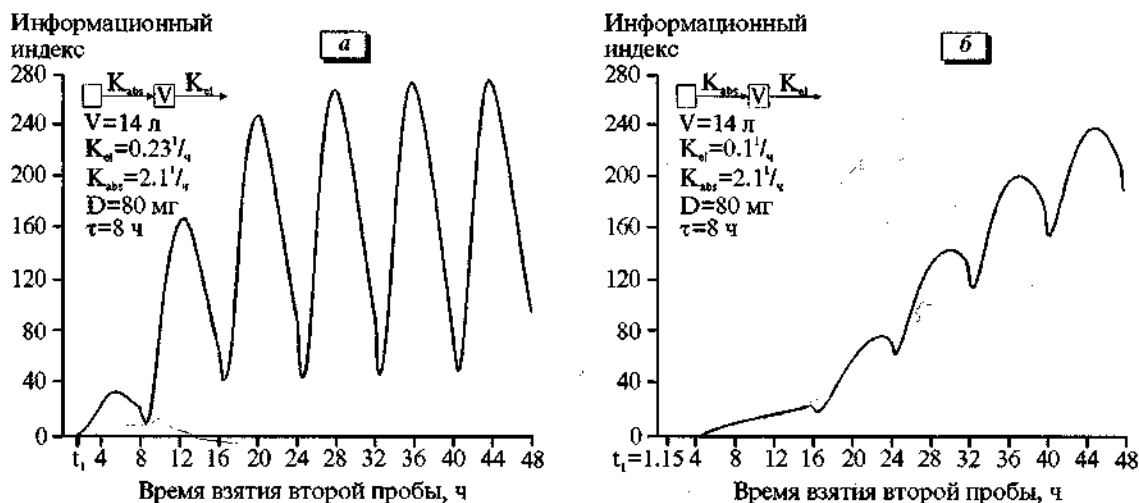


Рис. 6.5. Зависимость количества получаемой информации (информационный индекс по вертикали) от времени взятия второй пробы крови (по горизонтали) при условии, что первая проба была взята в D-оптимальный момент времени в первом интервале дозирования. Терапия гентамицином, внутривенное введение.

а — клиренс креатинина равен 100 мл/мин/1.73 м², *б* — клиренс креатинина снижен до 40 мл/мин/1.73 м². Для вычислительного эксперимента использовалась однокамерная модель с всасыванием.

Таблица 6.1. D-оптимальные стратегии ТЛМ основных ПП, оцененные с помощью программы ADAPT II, и момент измерения пиковой концентрации по стратегии «пик—спад»

Препарат	1 точка	2 точка (ч после дозы)	3 точка (ч после дозы)	T _{max} (ч после дозы)
Вальпроат-энтерик	Перед дозой	2.5-3.0	6	2.5-4.0
Вальпроат, форма с контролируемым высвобождением	Перед дозой	2.0-2.5	7.5-8.0	4.5-7.0 (2.5-3.0)
Фенобарбитал	Перед дозой	0.5	3	1.5-2.5
CBZ (постиндукционный период)	Перед дозой	1	4.2-5.0	2-3
CBZ (предындукционный период)	Перед дозой	1.2-1.5	5.0-5.5	2.5-4.5
CBZ-ретард (постиндукционный период)	Перед дозой	2-2.5	7.5	4-6 (2.5-3)
CBZ-ретард (предындукционный период)	Перед дозой	2.5	7.3-8.5	4-8 (2.5-4.0)

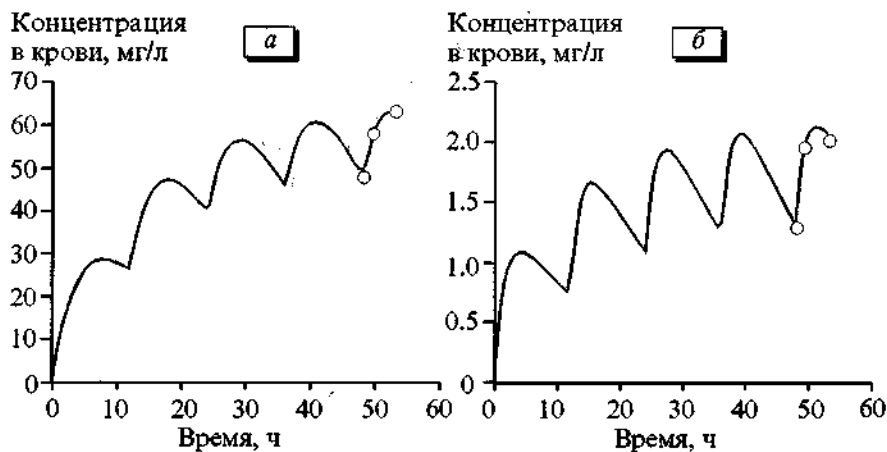


Рис. 6.6. Рассчитанные с помощью программы ADAPT II D-оптимальные моменты взятия проб крови показаны на отрезках средних ФК-кривых. Расчет выполнялся для перорального приема препарата через каждые 12 ч, результаты относятся к стационарному распределению препарата в организме.

а — для лекарственной формы вальпроата с контролируемым высвобождением 1000 мг/сут, *б* — для карбамазепина после завершения процесса аутоиндукции 200 мг/сут.

пользованы данные об однократном приеме 200 мг карбамазепина 16 субъектами; 13 проб крови брались через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 16, 24, 48, 72, 96 и 168 ч после приема дозы препарата.

С помощью программы NPEM были идентифицированы статистические характеристики предындуционных значений ФК-параметров карбамазепина (линейная однокамерная модель с всасыванием). Полученная популяционная модель была использована нами как априорная информация для идентификации индивидуальных значений ФК-параметров и проведения вычислительного эксперимента. Мы сравнили стратегию эксперимента, основанную на измерении полного ФК-профиля (1), D-оптимальную стратегию (2) и стратегию «пик—спад» (3).

Индивидуальные значения ФК-параметров, оцененные по полному ФК-профилю, рассматривались как наиболее точные и эталонные. Затем из полного набора измерений для каждого пациента были сформированы еще по два файла для каждого пациента с измерениями, соответствующими сравниваемым стратегиям: 3 измерения в D-оптимальные моменты времени (D-оптимальная стратегия); максимальный уровень концентрации и последнее измерение (стратегия «пик—спад»). Для сравнения стратегий ТЛМ с измерением полного ФК-профиля были использованы два показателя точности оценок: процент средней ошибки (%ME) как мера отклонения и процент средней абсолютной ошибки (%MAE) как мера точности:

$$\%ME = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \frac{par_j^{[str]} - par_j^{[full]}}{par_j^{[full]}} \quad (6.3)$$

$$\%MAE = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \frac{|par_j^{[str]} - par_j^{[full]}|}{par_j^{[full]}} \quad (6.4)$$

где n — число субъектов ($n=16$), $str=3$ (или 2) — измерительная стратегия ТЛМ, $full=1$ — измерение полного профиля, par_j ; j — ФК-параметр, оцененный для i -субъекта ($j=1,2,3$ — параметры однокамерной модели с всасыванием). Полученные результаты сравнения приведены в табл. 6.2.

Анализ результатов вычислительного эксперимента показывает, что оценки параметров K_{el} и V , полученные по данным двух сравниваемых стратегий ТЛМ, достаточно хорошо согласуются с результатами идентификации их по полной ФК-кривой. Для параметра скорости абсорбции D-оптимальная стратегия дает более точные оценки по сравнению со стратегией «пик—спад».

На практике D-оптимальная стратегия реализуется редко. Чаще при проведении ТЛМ используют стратегию «пик—спад». Однако, как неоднократно подчеркивалось, максимальная концентрация достигается у пациентов в разное время, и эти периоды имеют достаточно большой разброс. Это может привести в некоторых случаях к возрастанию ошибок прогноза. Кроме того, хотя формально наличие 1-2 проб считается достаточным для идентификации индивидуальных параметров на основе байесовского подхода, уменьшение числа измерений ведет к неко-

Таблица 6.2. Результаты сравнения точности оценок параметров по измерениям, соответствующим различным стратегиям ТЛМ

ФК-параметры	D-оптимальная		«Пик—спад»	
	%ME	%MAE	%ME	%MAE
K_{abs}	1.4±17	12±12	-7.2±33.0	22±25
K_{el}	-1.9±3.8	3.0±2.9	-1.2±3.3	2.5±2.4
V	0.5±4.3	3.5±2.4	5.7±6.5	6.6±5.5

торому возрастанию средней ошибки прогноза по сравнению с D-оптимальной стратегией.

Как показано выше, наименее точно по результатам ТЛМ (стратегия «пик—спад») оценивается параметр K_{abs} . Автор [312] проанализировал влияние изменений значений параметра скорости всасывания на рассчитываемые значения концентраций при вычислении оптимальных режимов дозирования. Было показано, что влиянием изменений в значениях K_{abs} можно пренебречь, если значение этого ФК-параметра в 3-5 раз превышает значение константы скорости элиминации K_{el} . Это условие выполняется для многих лекарственных препаратов.

В разделе, посвященном популяционному моделированию ПП, мы приведем процедуру оценки точности прогноза по данным ТЛМ изменений концентрации ПП у пациента в крови при изменении режима дозирования. Сравнение прогнозируемых значений и реальных измерений позволило сделать вывод, что разработанные популяционные модели и стратегия мониторинга «пик—спад» позволяют предсказывать такие значения концентрации с допустимой точностью, а значит, могут применяться для корректировки противосудорожной монотерапии. Разработанные с помощью программы ADAPT II практические рекомендации по оптимизации проведения ТЛМ основных противосудорожных препаратов, делающие его процедуру более удобной для амбулаторных пациентов, приведены нами в соответствующих разделах.

Возможность успешной индивидуализации фармакотерапии зависит во многом от количества ФК-информации, содержащейся в имеющихся измерениях концентрации. Количественные методы оптимизации дизайна позволяют разработать наилучший протокол таких исследований для повышения точности прогноза и снижения стоимости индивидуализации режимов дозирования на основе данных ТЛМ.

6.2. Некоторые общие вопросы фармакоэкономического обоснования применения процедуры ТЛМ и индивидуализации фармакотерапии в клинической практике

ТЛМ — количественный анализ препарата и/или его метаболитов в биологическом материале. ТЛМ не был доступной процедурой до появления во многих клинических центрах мира оборудования для проведения газожидкостной хроматографии в начале 70-х годов. Дальнейшее развитие ТЛМ получил с широким

внедрением иммуноферментных методов, с развитием которых ТЛМ становится во многих странах рутинной аналитической процедурой. Основным недостатком этого метода определения концентрации лекарственных препаратов в тест-ткани является наличие стандартных наборов реагентов далеко не для всех применяемых препаратов. Поэтому более удобными и практичными являются хроматографические методы измерения. Основные достоинства последних заключаются в их относительной простоте, быстроте выполнения измерений и более высокой точности получаемых результатов, универсальности и экономичности. На первых этапах появление способов измерения концентрации препарата в биологическом материале и внедрение в клиническую практику процедуры ТЛМ сопровождались большим энтузиазмом исследователей и клиницистов и даже, как оказалось, определенной переоценкой практической полезности этой процедуры. Постепенно, в основном на базе теоретических исследований, разрабатывались критерии и ограничения ее применения, ставшие впоследствии основными рекомендациями по назначению проведения процедуры ТЛМ. В настоящее время основные усилия исследователей сосредоточены на практической верификации этих принципов и, поскольку применение процедуры ТЛМ для оптимизации режимов дозирования приводит к некоторому возрастанию стоимости фармакотерапии, — на получении научных доказательств преимущества применения этой процедуры для определенной популяции пациентов с точки зрения фармакоэкономики.

Фармакоэкономический анализ в отношении ТЛМ представляет собой достаточно сложную задачу. Любой исследователь в этой области располагает очень ограниченной информацией, известно лишь небольшое число методически грамотно спланированных проспективных клинических исследований, в которых проводился анализ эффективности затрат на проведение процедуры ТЛМ некоторых лекарственных препаратов. Вообще в клинической практике измерение концентрации препарата в тест-ткани может выполняться с разными целями, например, в случае интоксикации, для выявления причин побочных эффектов, для проверки комплайенса, для индивидуализации режимов дозирования.

Значимость процедуры ТЛМ для снижения токсичности фармакотерапии такими препаратами, как дигоксин, аминогликозиды, теofilлин, фенитоин была продемонстрирована с помощью мета-анализа в работе [434]. Ретроспективный анализ отобранных по определенным критериям 24 публикаций в медицинских журналах (за период 1966-1986 гг.), касающихся процедуры ТЛМ и в которых присутствовала информация о показателях безопасности при проведении фармакотерапии, позволил выявить соотношение между наличием и учетом данных об уровнях препарата в крови и появлением побочных эффектов. Отношение шансов было вычислено для каждого исследования с тем, чтобы определить, снижается ли риск побочных эффектов у пациентов, которым проводится терапия под контролем ТЛМ. Статистическая проце-

дура объединения полученных результатов (мета-анализ) помогла прийти к заключению, что, по меньшей мере, для таких препаратов, как дигоксин и теofilлин, процедура ТЛМ позволяет снизить риск побочных эффектов от проводимой лекарственной терапии.

Рассмотрим теперь значимость процедуры ТЛМ для индивидуализации фармакотерапии и связанные с этим некоторые методологические вопросы проведения анализа эффективности затрат. Основной целью ТЛМ при таком подходе является улучшение качества проводимой лекарственной терапии, это положение и будет основным критерием в исследованиях соотношения «затраты—эффективность». Надо сказать, что, как и в случае любой другой диагностической или терапевтической процедуры, ее эффективность (efficacy) обычно устанавливается в экспериментальных условиях, в то время как анализ эффективности затрат на ее проведение (cost-effectiveness analysis или cost-benefit analysis) проводится на основе результатов, полученных в ходе реальной клинической практики. Заметим, что последние два вида клинических исследований по критерию эффективности затрат различают в основном по способу выражения результатов: анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis) предполагает оценки клинического эффекта без обязательной конвертации их в денежное выражение, а анализ затрат и результатов (cost-benefit analysis) предполагает только денежный эквивалент в качестве оценки результатов.

Основные результаты при проведении процедуры ТЛМ в клинической практике могут быть классифицированы как прямые и косвенные. Так, прямые результаты заключаются обычно в:

- 1) улучшении выживаемости (как, например, в случае терапии грамм-негативной бактериемии с помощью аминогликозидных антибиотиков, или применения антиаритмиков в случае злокачественной аритмии);
- 2) снижении продолжительности терапии;
- 3) уменьшении периода нетрудоспособности, как, например, в случае противосудорожной терапии или терапии антидепрессантами;
- 4) снижении общей стоимости терапии, связанной с побочными эффектами;
- 5) улучшении состояния пациента.

Первые четыре составляющие могут быть достаточно просто выражены в денежном эквиваленте, но как выразить в деньгах качество жизни пациента?

Непрямые, или косвенные, результаты и преимущества при проведении ТЛМ относятся к обучению врачей, проводящих фармакотерапию, так как они, наблюдая пациента и назначая режим дозирования, получают в ходе процедуры ТЛМ информацию о создаваемых в результате уровнях препарата (обратная связь). Кроме того, это хороший способ проверки комплайенса, а также получения без каких-либо дополнительных затрат данных, которые могут использоваться для изучения популяционной фармакокинетики.

Затраты на проведение процедуры ТЛМ также можно классифицировать как прямые: на измерение концентрации и на так называемый ФК-анализ ре-

зультатов, включающий рекомендации специалиста в области фармакокинетики и клинической фармакологии по оптимизации схемы измерений, интерпретации результатов и индивидуализации дозирования. Как показала практика, последняя статья расходов очень важна, поскольку неграмотная организация процедуры ТЛМ и неадекватная интерпретация полученных данных часто приводит к негативным результатам. Среди косвенных затрат обычно называют затраты на получение пробы крови и получение другой необходимой для оптимизации терапии клинической информации о пациенте.

Интересный парадокс может возникнуть в ходе проведения анализа эффективности затрат: улучшение показателей выживаемости может стать причиной дополнительных затрат, связанных с увеличением периода терапии. То есть положительный с медицинской точки зрения эффект может при определенных условиях оказаться отрицательным с экономической точки зрения. Это еще одна иллюстрация необходимости внимательного отношения к выбору критериев и проведению всестороннего фармакоэкономического анализа.

Основные положения, касающиеся анализа эффективности затрат в области применения ТЛМ, сформулированы в работе [537]. Ограниченные данные литературы о проведении такого анализа можно коротко систематизировать следующим образом. Во-первых, для некоторых препаратов в ходе проспективных клинических исследований, в которых пациенты были рандомизированы в соответствии с различными диапазонами концентраций препарата, было установлено, что **достижение концентраций в крови в пределах средних терапевтических диапазонов в основном приводит к улучшению клинического эффекта и/или уменьшению побочного действия** [537,552]. Кроме того, различные исследователи отмечали зависимость результатов терапии некоторыми лекарственными препаратами от создаваемой концентрации в крови [184, 340,370,415], т.е. установлено, что, по меньшей мере, для некоторых лекарственных препаратов терапевтический диапазон концентраций ассоциируется с улучшением качества терапии.

Во-вторых, без проведения процедуры ТЛМ и последующей индивидуализации режимов дозирования на основе полученной информации об индивидуальной ФК у большей части пациентов уровень получаемого препарата в крови находится за пределами среднего терапевтического диапазона концентраций. Известно, что **при получении средних доз пациентами даже достаточно однородных популяций устанавливаемые уровни препарата в крови существенно различаются**. Это во многом объясняется выраженными межиндивидуальными различиями в ФК, особенно опасными при терапии лекарственными препаратами с низкими значениями терапевтических индексов. Известно, что обычная средняя доза, назначаемая с учетом индивидуальных характеристик пациента, таких, как пол, возраст, масса тела, рост, показатель почечной функции и т.п., только у 50% пациентов популяции приводит к установлению индивидуальных концентраций

в крови в среднем терапевтическом диапазоне [208, 321,537].

В-третьих, измерение концентрации препарата в тест-ткани без последующей индивидуализации дозирования часто не позволяет улучшить качество фармакотерапии. Так, в нескольких достаточно хорошо спланированных и организованных исследованиях, в которых пациенты, получавшие противосудорожную терапию, были рандомизированы в две параллельные группы, было продемонстрировано отсутствие эффекта от проведения процедуры ТЛМ [202,271]. Пациенты 1-й группы получали терапию, назначавшуюся опытным врачом без учета информации об индивидуальной ФК, пациентам 2-й группы терапия назначалась и корректировалась под контролем ТЛМ. Полученные результаты могут показаться неожиданными. Однако надо обратить внимание на то, что целью применения ТЛМ во 2-й группе было достижение у мониторируемых пациентов концентраций препарата в крови в пределах среднего диапазона концентраций, а не подбор индивидуального для пациента терапевтического диапазона, что особенно важно в случае противосудорожной терапии. Но известно, что увеличение дозы ПП пациенту, который достаточно хорошо чувствует себя, несмотря на то что у него уровень препарата в крови находится в субтерапевтическом диапазоне концентраций, часто приводит к негативным последствиям [71,570]. А превышение верхней границы терапевтического диапазона концентрации не всегда вызывает побочные эффекты. Тот факт, что в среднем в обеих группах результаты терапии различались статистически незначимо, говорит, скорее всего, о том, что проведение процедуры ТЛМ не требуется абсолютно всем пациентам с эпилепсией, однако ее грамотное проведение может улучшить качество терапии в особых случаях. Так, авторы проспективного исследования [321], изучавшие роль ТЛМ противосудорожных препаратов в клинической практике, предостерегали от чрезмерного увлечения стратегией «терапевтических рамок»: применения процедуры ТЛМ для всех пациентов без исключения с целью коррективы уровня препарата в крови в соответствии со средними терапевтическими диапазонами концентраций. В этой работе показаниями для проведения процедуры ТЛМ у пациентов были отсутствие желаемых результатов от терапии средними дозами, попытка подбора адекватной монотерапии без перевода пациента на политерапию, клинические проявления побочного действия, проверка комплайнса, добавление нового ПП и т.п. При этом сами значения измеренных концентраций препарата в крови и результаты их сравнения со средними диапазонами не являлись главными причинами корректировки терапии. Исследование показало, что в 20% случаев данные ТЛМ повлияли на принятие решения об изменении терапии. Однако дизайн известных сравнительных исследований не позволил формально рассчитать показатель влияния процедуры ТЛМ противосудорожных препаратов на улучшение клинических результатов терапии. Тем не менее в ходе их проведения было продемонстрировано, что назначение и

корректировка противосудорожной терапии на основе данных ТЛМ во многих случаях позволяет уменьшить время подбора адекватной терапии пациенту по сравнению с эмпирическим выбором дозирования. Таким образом, **вопрос о правильной организации процедуры ТЛМ и грамотной интерпретации полученных данных оказывается даже более важным, чем вопрос о необходимости проведения измерений концентрации препарата.**

В-четвертых, **оптимизация схем дозирования препаратов на основе всестороннего анализа клинических данных и данных об индивидуальной фармакокинетике позволяет уменьшить число пациентов, с уровнями препарата в крови вне терапевтического диапазона.** Это особенно важно в случае лекарственных препаратов, для которых установлена связь между уровнем препарата в крови и эффектом от проводимой терапии в терапевтическом диапазоне концентраций. Так, например, в работе [103] в ходе проспективного контролируемого клинического исследования, в котором данные ТЛМ анализировались на основе байесовского подхода, было продемонстрировано преимущество такого применения процедуры ТЛМ для создания желаемых концентраций аминогликозидов в крови. Авторы работы [563] показали, что внедрение в клиническую практику лабораторий прикладной ФК оказывается эффективным и в отношении индивидуализации терапии дигоксином, теофиллином и фенитоином.

В-пятых, **расчет оптимальных режимов дозирования с максимальной точностью с учетом данных ТЛМ возможен лишь на основе применения подходящего математического и программного обеспечения.** Основные проблемы при этом связаны с выбором математических методов, позволяющих работать с крайне ограниченными данными ТЛМ, представляющими собой не более 1-3 измерений концентрации препарата в крови у каждого пациента. Применение байесовского подхода позволяет идентифицировать индивидуальные ФК-параметры выбранной модели даже по ограниченному данным ТЛМ. Известны различные стратегии проведения процедуры ТЛМ и последующей корректировки терапии на основе полученных результатов. Многие исследователи отмечали, что, если корректировка терапии проводится на основе сравнения самого значения измеренной концентрации со средними терапевтическими границами или на основе линеаризованных при условии стационарного распределения препарата соотношений и многочисленных номограмм, момент времени измерения концентрации препарата может существенно повлиять на конечный результат [321]. Кроме того, время установления стационарной концентрации также характеризуется существенной межиндивидуальной вариабельностью. Математическое моделирование позволяет уйти от необходимости проведения измерений концентрации препарата после установления стационарного распределения. А возможность реконструирования полного ФК-профиля позволяет сравнивать измерения, полученные в различные моменты времени, оценивать реальные колебания концентрации препарата

в интервале дозирования и соотносить во времени уровни препарата в крови пациента с изменениями значений его ФД-показателей.

Таким образом, два основных заключения относительно анализа экономической эффективности процедуры ТЛМ могут быть сделаны непосредственно на базе всей предыдущей информации. **Во-первых, собственно процедура ТЛМ без грамотной интерпретации полученных данных может оказаться неэффективной. А во-вторых, для некоторых препаратов есть косвенные доказательства того, что правильная организация процедуры ТЛМ и последующего анализа имеющихся данных позволяет повысить качество проводимой фармакотерапии на основе ее индивидуализации.** Так, хороший пример ретроспективного фармакоэкономического анализа эффективности процедуры ТЛМ для оптимизации терапии гентамицином грамм-негативной инфекции у пациентов с ожогами представляет собой работа [86]. На основе статистического анализа авторам удалось продемонстрировать преимущество применения ТЛМ для этой группы пациентов.

Еще одна работа [534] показывает преимущества адаптивной процедуры индивидуализации терапии (АТМ) аминогликозидами на основе данных ТЛМ по сравнению с рутинно применяемой процедурой ТЛМ (табл. 6.3).

Сравнение результатов в табл. 6.3 показывает, что адаптивная процедура индивидуализации дает гораздо лучшие результаты как с клинической (более высокие пиковые концентрации антибиотика, снижение показателей смертности и побочного действия), так и с фармакоэкономической точек зрения (число дней госпитализации и стоимость лечения).

В качестве других интересных примеров, подтвердивших на основе фармакоэкономического анализа эффективность затрат на проведение процедуры ТЛМ аминогликозидов, можно назвать работы [132, 303]. Крайне малое число работ, представляющих собой проспективные исследования эффективности процедуры ТЛМ может объясняться и объективными причинами. Обычно для установления статистически значимых различий между средними показателями эффекта в таких исследованиях не хватает числа включенных пациентов и требуется проведение мета-анализа. Другая же причина скорее этического характера. Так, с точки зрения медицинской этики недопустимой считается терапия аминогликозидами или высокими дозами метотрексата без мониторингования уровня этих препаратов в крови пациентов, т.е. исключается группа контроля. Использование ретроспективных данных в качестве контроля требует внимательного отношения к однородности сравниваемых групп с точки зрения популяции пациентов, проводимой терапии и еще огромного числа факторов.

Несмотря на противоречивые, на первый взгляд, результаты, все авторы сходятся в одном — в признании важности разработки критериев применимости процедуры ТЛМ различных лекарственных препаратов для различных подгрупп пациентов, оптимизации самой процедуры ТЛМ, грамотной интерпретации получаемых данных и индивидуализации фарма-

Таблица 6.3. Результаты сравнения клинического опыта применения адаптивной процедуры индивидуализации терапии (АТМ) аминогликозидами на основе данных ТЛМ и рутинной процедуры ТЛМ при проведении такой терапии

Показатель	АТМ	ТЛМ	Достоверность различий
Число пациентов, чел	105	127	
Инфекции в момент госпитализации	48	62	
Пиковые концентрации, мг/л	10.6±2.9	7.6±2.2	$p < 0.01$
Минимальные концентрации, мг/л	0.7±0.6	1.4±1.3	$p < 0.001$
Смертность, чел	9/105	18/127	$p = 0.26$
Смертность, связанная с инфекциями при госпитализации, чел	1/48	9/62	$p = 0.023$
Нефротоксичность, %	2.9	13.4	$p < 0.01$
Дней в госпитале	20.0±1.4	26.3±2.9	$p = 0.045$
Дней в госпитале в связи с инфекциями при госпитализации	12.6±0.8	18.0±1.4	$p < 0.001$
Стоимость лечения, отн. ед.	3.125±9.267	16.882±17.721	$p < 0.05$
Стоимость лечения в связи с инфекциями при госпитализации, отн. ед.	8.883±3.778	11.743±7.437	$p < 0.001$

котерапии на основе всей имеющейся клинической информации о пациенте. Обычно эти вопросы решаются в рамках прикладной ФК, которая как раз и изучает использование измерений концентрации препарата, принципов ФК и критериев ФД для оптимизации и индивидуализации фармакотерапии [185]. Рассмотрению всех этих вопросов и будут посвящены следующие разделы.

6.3. Оптимальное дозирование лекарственных препаратов

Использованию результатов прикладной ФК в клинической практике посвящен достаточно широкий спектр работ, касающихся различных групп препаратов и популяций пациентов. Преимущество индивидуализации дозирования препарата на основе ТЛМ по сравнению с эмпирическим подбором дозы демонстрируют работы по оптимизации антибактериальной терапии [63,86,103,105,246,256,260,279,299,453,456,533,585] и химиотерапии [37,133,186,187,369,442], терапии противосудорожными [114,191,266,267,345,375,376,378,472,541] и психотропными препаратами [43,142,222,286,339,493,513], сердечными гликозидами [64,273,399,476] и антиаритмиками [95,275,441,447,573], антикоагулянтами [250,457,475], иммунодепрессантами [102,354,416,440,473] и метилксантинами [270,290,377,397,433,538].

Условно критерии, лежащие в основе различных методов индивидуализации фармакотерапии, можно классифицировать как фармакокинетические, фармакодинамические и фармакоэкономические (ФЭ) [398], хотя часто результаты такой индивидуализации бывают комплексными. ФК-критерии подразумевают прогноз и достижение желаемых концентраций препарата в организме, ФД-критерии предполагают прогнозирование и достижение желаемых значений ФД-или клинических показателей в результате индивидуализации фармакотерапии на основе данных о фар-

макокинетике, а ФЭ-критерии базируются на анализе экономических соотношений «эффективность—стоимость», а также на количественной интерпретации социальных факторов. В работе [104] дан сравнительный анализ различных методов дозирования с точки зрения фармакокинетики и фармакоэкономики, ФЭ-аспектам ТЛМ посвящена работа [537]. Применению ФД- или клинических критериев при оптимизации фармакотерапии посвящены два исследования по подбору режимов дозирования теофилина для пациентов с астмой. У пациентов, которым режимы дозирования рассчитывались индивидуально на основе ФК-данных [377], происходило статистически значимое по сравнению с пациентами, которые получали эмпирически назначенный режим дозирования, снижение частоты побочных эффектов (с 50 до 16%), сокращение дней, проведенных в отделении интенсивной терапии (с 12 до 7), и уменьшение общего числа койко-дней (с 22 до 15). В работе [542] демонстрируется, что индивидуализация режимов дозирования на основе данных ТЛМ улучшает клинические результаты, если концентрации препарата в крови лежат в пределах терапевтического диапазона. Сравнивая две группы пациентов, концентрации теофилина у которых соответственно достигали средних уровней 9.7 и 19 мг/л, было показано, что в группе с более высокими значениями концентраций достигается 50% улучшение дыхательной функции и возможно сокращение продолжительности терапии в 2 раза. В различных работах демонстрировалась эффективность индивидуализации режимов дозирования аминогликозидов по данным ТЛМ для прогнозирования и управления ФК-переменными. Наряду с такими исследованиями в работе [86] был проведен ФЭ-анализ терапии аминогликозидами на основе формальной эконометрической модели. В этом исследовании экономическое преимущество индивидуализации антибактериальной терапии у пациентов с ожогами было оценено в прямом денежном выражении в зависимости от продол-

жительности госпитализации, числа септических эпизодов, числа и тяжести побочных эффектов, стоимости терапии и т.п.

Теперь рассмотрим задачу выбора индивидуального режима дозирования более формально.

6.3.1. Постановка задачи

При лечении пациента и назначении лекарственной терапии врачу приходится одновременно решать 2 основные задачи:

- ♦ достичь положительного эффекта;
- ♦ избежать проявления побочных эффектов.

Как мы говорили выше, основная идея ФК/ФД-исследований заключается в предположении, что терапевтический эффект и побочные эффекты являются функцией концентрации изучаемого препарата в месте его действия в организме человека. Это предположение выполняется для большого числа лекарственных препаратов, и в главе, посвященной принципам фармакодинамики, мы говорили, как можно объединить ФК-модель с моделью эффекта. Концентрации препарата в крови обычно не эквивалентны концентрации препарата в месте действия, но во многих случаях можно допустить, что после некоторого промежутка времени устанавливается равновесие концентраций препарата в месте действия и в крови, которая и доставляет препарат к месту действия. Поскольку часто бывает достаточно сложно или вообще невозможно определять концентрацию препарата в месте действия, обычно изучаются уровни препарата в крови или плазме, предполагая, что при получении терапевтических доз препарата существует более тесная связь между его концентрацией в крови и фармакологическим эффектом, чем между получаемой дозой и эффектом.

Так, в результате проведения различных ФК/ФД-исследований для многих лекарственных препаратов были установлены определенные средние диапазоны концентрации препарата в крови, соответствующие оптимальному терапевтическому эффекту. Такие границы терапевтических концентраций также носят название «терапевтические пределы концентрации» (см. рис 1). С учетом межиндивидуальной ФК- и ФД-вариабельности реакций пациентов на проводимую фармакотерапию Evans [183] предложил уточнить определение термина «терапевтический диапазон» с учетом его вероятностной природы и определить как «диапазон концентраций препарата в крови, в пределах которого существует достаточно высокая вероятность получения положительного терапевтического эффекта и достаточно низкая вероятность появления побочных эффектов».

Таким образом, если предположение о тесной связи между эффектом и концентрацией препарата в крови не противоречит реальным данным, управление лечебным эффектом на основе измеренных концентраций препарата в крови (данные ТЛМ) более удобно, чем на основе информации о получаемых пациентом количествах препарата (назначенные дозы). В последнем случае невозможно учесть межин-

дивидуальную вариабельность значений параметров процессов всасывания препарата, распределения в организме и элиминации. Задачу выбора оптимальной терапии можно сформулировать тогда как выбор такого режима дозирования, при котором уровень препарата в крови будет колебаться в пределах заданного диапазона. Иногда обнаруживается, как в случае оптимизации терапии дигоксином и дигитоксеном, более тесная корреляционная связь между показателями эффекта и концентрацией препарата в периферической камере модели. В главе, посвященной клиническим приложениям, мы покажем, как в этом случае математическое моделирование позволяет на основе измеренных в ходе ТЛМ концентраций препарата в крови оценить параметры двухкамерной ФК-модели и рассчитать соответствующий профиль концентрации препарата в периферической камере.

Надо еще раз предупредить, что даже когда концентрация препарата в крови отражает концентрацию препарата в месте действия, множество дополнительных факторов, таких, как, например, присутствие неизмеряемого активного метаболита, состояние пациента, прием других препаратов, временной лаг между пиковыми концентрациями и максимальными значениями эффекта, могут оказывать влияние на изучаемое фармакологическое действие. Несмотря на эти ограничения, относительно простые ФК/ФД-модели оказываются полезными для оптимизации терапии многими препаратами. Главным здесь является положение о наличии соотношения, позволяющего управлять терапией на основе измерений концентрации препарата в ходе ТЛМ.

Одна из основных задач, решаемых на основе изучения фармакокинетики, — расчет оптимальных средних режимов терапии изучаемым лекарственным препаратом. Рассматривая средние значения терапевтического диапазона концентраций, «среднего» пациента и средние значения ФК-параметров, удается определить рекомендуемые средние схемы дозирования.

Однако, учитывая межиндивидуальную вариабельность реакций пациентов на проводимую терапию, для многих препаратов, особенно с узким терапевтическим диапазоном, возникает задача индивидуализации дозирования. Известно, что при применении большого числа лекарственных препаратов так называемая «стандартная схема» может приводить к 50-кратным различиям в уровнях концентрации препарата в крови пациентов [183,208,543]. Помочь в решении задачи индивидуализации дозирования может проведение ТЛМ. Известны два принципиально различных типа ситуаций при назначении лекарственной терапии, в которых ТЛМ может оказаться достаточно полезным. К первому типу относятся случаи, когда терапия проводилась в течение достаточно длительного времени и уже имеются клинические данные о реакции пациента на проводимую терапию. При этом мониторинг может помочь избежать побочных эффектов. Кроме того, в случае неэффективности проводимой терапии, мониторинг помогает ответить на вопрос, возможно ли достичь лучшего эффекта от терапии при изменении режима дозирования. Как мы

сказали, эта задача решается на основе **байесовского подхода**, поскольку для идентификации значений индивидуальных ФК/ФД-параметров пациента по крайне ограниченному числу измерений концентрации препарата в тест-ткани в качестве априорной информации используются параметры соответствующей популяционной модели. Она может быть рассчитана одним из методов, обсуждавшихся в главе, посвященной популяционному моделированию, или ее параметры могут быть оценены по данным литературы. Обзор байесовских методов ФК-моделирования содержится в работах [296,466,483].

Принципиально отличается ситуация, возникающая в самом начале терапии при выборе начального режима дозирования, когда реакция пациента на назначаемый препарат еще неизвестна. Основной задачей при этом становится прогнозирование на основе байесовского подхода индивидуальной кинетики (с учетом роста, массы тела, возраста, почечной функции и других ковариат данного пациента) на основе априорной информации о ФК препарата у «среднего» пациента (популяционная модель). При этом стараются так подобрать начальный режим дозирования, чтобы прогнозируемая концентрация держалась в пределах средних терапевтических границ, это позволяет максимизировать правдоподобие оптимального ответа пациента на проводимую терапию. Впоследствии, когда информация об уровнях препарата у этого пациента становится доступна, начальный режим может при необходимости корректироваться.

Корректировка терапии на основе информации о реакции пациента на ранее получаемый режим дозирования основана на принципе управления с обратной связью — новая информация о выходе модели (в нашем случае информация об индивидуальной ФК и ФД) при необходимости приводит к изменению входного сигнала (режим дозирования препарата) [23,283,542].

Надо заметить, что для выбора начального режима дозирования и для последующей корректировки необходимо задать терапевтическую цель — желаемый уровень препарата в крови (или периферической камере), который хотелось бы достичь и/или поддерживать в ходе терапии. Выбор такой индивидуальной цели полностью определяется врачом на основе анализа всей имеющейся клинической информации о

данном пациенте и о его индивидуальной чувствительности. Программное обеспечение лишь помогает рассчитать наилучший режим, позволяющий в данном конкретном случае достичь желаемой терапевтической цели.

С точки зрения математики решение задачи выбора оптимального режима дозирования начинается после оценки подходящим методом значений параметров выбранной ФК/ФД-модели. Последующие действия схематично представлены на рис. 6.7. Индивидуализацию фармакотерапии при этом можно рассматривать как задачу управления, аналогичную задаче управления летательным аппаратом. Отслеживая с помощью процедуры ТЛМ отклонения от желаемой траектории движения (в нашем случае — от выбранной терапевтической цели), необходимо корректировать сигнал на входе системы (назначаемый режим дозирования) для продолжения движения по выбранной траектории. Рассматриваемый подход называют **байесовским адаптивным управлением**.

Широко применяемый в настоящее время подход, основанный на байесовской критериальной функции (2.38) качества приближений, имеет на данном этапе развития два основных ограничения:

1) предположение о нормальном распределении параметров модели (параметрический подход), хотя в реальной популяции могут встречаться подгруппы пациентов с резко отличающимися значениями ФК-параметров, т.е. распределение параметров может оказаться мультимодальным. Кроме того, известно, что индивидуальное значение объема распределения некоторых лекарственных препаратов, в частности, аминогликозидов, может меняться у пациента в зависимости от тяжести его состояния, например, если в ходе терапии оно из крайне тяжелого перешло в состояние средней тяжести. При этом распределение параметров может оказаться асимметричным и не описываться нормальным или лог-нормальным законом распределения;

2) использование вместо всей информации, содержащейся в непараметрической совместной плотности распределения параметров модели, только одного определенного набора значений параметров: средних популяционных при планировании начального этапа терапии и индивидуальных в результате идентификации по данным ТЛМ индивидуальной байесовской

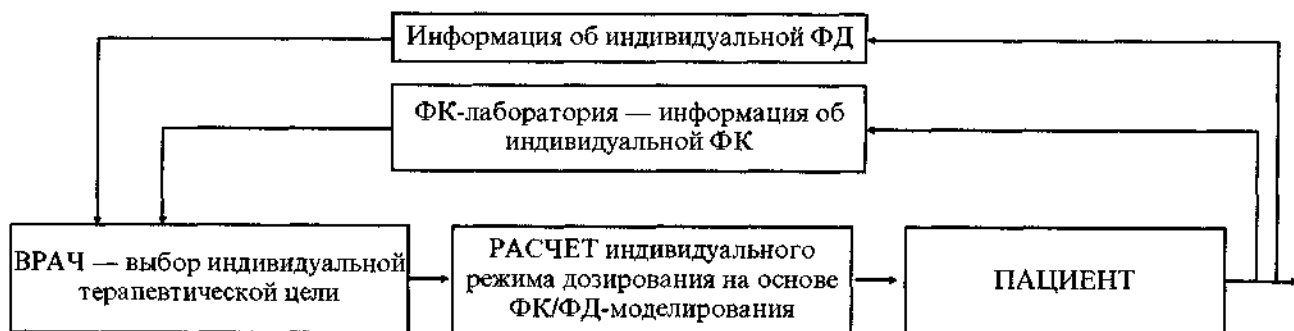


Рис. 6.7. Схематичное представление процесса оптимизации фармакотерапии на основе информации об индивидуальной фармакокинетике и фармакодинамике, или процесс байесовского адаптивного управления.

апостериорной модели. Как мы сказали, управление системой на основе такой точечной оценки значений параметров модели, описывающей поведение системы, обычно не является оптимальным. Одним из способов преодоления текущих ограничений подхода байесовского адаптивного управления является так называемый метод «множественной модели», который мы представили в главе, посвященной популяционному моделированию. Пример использования этого нового метода для планирования и индивидуализации терапии ванкомицином, приведен нами в главе, посвященной клиническим приложениям.

Вообще процесс управления — это процесс, в котором любые действия могут приводить как к желательным, так и нежелательным последствиям. В случае оптимизации дозирования мы хотим сбалансировать терапевтическую пользу и потери от токсичности в некотором наилучшем смысле. Для анализа и изучения любой задачи теории управления необходимо [3]:

1) определить множество допустимых решений и действий;

2) определить результаты этих решений;

3) оценить их преимущества и недостатки.

В нашем случае допустимыми действиями можно считать выбор моментов времени и соответствующих величин доз (функция входов $U(t)$) для выбранного способа введения препарата, а результатами действий — кривые изменения концентраций или количества препарата в камерах, которые могут быть рассчитаны по ФК-модели. Выбор функции-критерия часто оказывается наиболее трудным вопросом при математической формулировке задачи управления в любой области. Таким критерием может быть поддержание концентрации (или AUC) препарата в центральной, периферической или камере эффекта в пределах желаемого диапазона. Возможно, придется учитывать, что при превышении допустимых значений концентрации в камере эффекта в некоторых случаях польза от проводимой терапии может быть меньше, чем вред, нанесенный препаратом (побочные эффекты).

Кроме того, в формулировку рассматриваемой задачи оптимизации могут быть введены специфические ограничения. Во-первых, все элементы вектора входа (вводимые дозы препарата) должны быть неотрицательны. Во-вторых, существуют верхние границы на скорости введения препарата, это ограничения либо технологического, либо медицинского характера. Также могут присутствовать ограничения и на количество вводимого препарата.

Учет этих и других ограничений еще больше усложняет проблему. Если для конкретной задачи не удастся найти аналитическое решение, задача решается методами динамического программирования [11, 13, 35]. Такие оптимизационные задачи с ограничениями возникают, например, при выборе оптимальных схем дозирования препаратов для химиотерапии [262]. В ФК/ФД-систему дифференциальных уравнений модели авторы ввели уравнение, моделирующее процесс изменения во времени количества клеток опухоли $n(t)$ (рост по уравнению Гомперца и уменьшение в резуль-

тате терапии пропорционально эффективной концентрации $C_2 - C_{\min}$ в периферической камере). Так в модели учитывался положительный эффект от проводимой терапии. Токсический эффект от лечения учитывался с помощью дополнения кинетического уравнения для количества лейкоцитов ($w(t)$) специальным членом $-\mu \cdot w(t) \cdot C_1(t - \tau)$, где τ моделирует задержку во времени в проявлении эффекта, а C_1 — концентрация препарата в крови. Тогда в задачу оптимизации, помимо рассмотренных выше, можно ввести дополнительные ограничения, связанные с предотвращением лейкопении: $w(t) \geq Wd$ и ограничение на время, в течение которого уровень $w(t)$ может оставаться ниже фиксированного предела Wu , т.е. $tu \leq Tu$.

Задачу оптимального управления в данном случае можно сформулировать следующим образом: определить положительную непрерывную (или кусочно-непрерывную) функцию $U(t)$ входа модели, заданной системой кинетических уравнений с введенными ограничениями, так, чтобы минимизировать размеры опухоли $n(t)$. Данная модель оказывается слишком сложной (4 нелинейных кинетических уравнения, содержащих 15 параметров, с 4 ограничениями типа неравенств) для подбора на ее основе индивидуального режима дозирования. Она использовалась авторами лишь для расчета наилучшей средней схемы введения противоопухолевых препаратов, а необходимые значения констант брались из литературы и *in vitro* тестов. Однако многие из включаемых в модель ФК/ФД-параметров обладают значительной межиндивидуальной вариабельностью, поэтому преимущество в клинической практике имеют модели, допускающие идентификацию индивидуальных значений параметров по результатам измерений. Вообще рационализация дозирования препаратов для химиотерапии представляет собой достаточно сложную задачу, поскольку обычно у пациентов с онкологическими заболеваниями наблюдаются значимые отклонения показателей процессов всасывания, распределения, метаболизма и элиминации. Кроме того, химиотерапия — это обычно политерапия препаратами, обладающими взаимовлиянием. Все эти факторы межиндивидуальной вариабельности должны быть учтены, поскольку в основном противоопухолевые препараты имеют достаточно узкий терапевтический диапазон концентраций [417].

6.3.2. Практические подходы к решению задачи оптимизации фармакотерапии

В широко применяемом в настоящее время программном обеспечении для практического расчета индивидуальных схем дозирования чаще всего решается максимально упрощенная задача оптимизации на основе линейной однокамерной или двухкамерной линейной модели без учета ограничений, а также на основе различных линеаризаций нелинейных ФК-моделей. При этом в качестве целевой функции обычно выбирается поддержание стационарной концентрации на определенном уровне или создание определенной концентрации в камере модели к определенному моменту времени.

Точность прогноза с помощью упрощенной математической модели зависит в основном от двух обстоятельств:

♦ корректности аппроксимации сложного поведения препарата в организме с помощью упрощенной ФК-модели;

♦ точности оценок ФК-параметров выбранной математической модели по результатам имеющихся ограниченных измерений концентрации препарата в тест-ткани.

Необходимость существенных упрощений реального процесса в ходе моделирования связана с ограниченными возможностями идентификации (и снижением точности оценок) большого числа параметров модели по небольшому числу наблюдений, полученных в ходе ТЛМ. По этой причине авторы сложных ФК/ФД-моделей, учитывающих большое число реальных физиологических процессов, вынуждены существенно упрощать структуру такой модели для практического ее применения. Несмотря на то что процесс кинетики препарата в организме является достаточно сложным и нелинейным, например, из-за наличия связывания препарата белками крови, поведение большого числа препаратов при их получении в терапевтических дозах (если нет прямого противоречия с данными ФК) может быть достаточно хорошо приближено традиционной линейной однокамерной моделью простейшей структуры [30,100,101,311-313].

Простейшие линейные ФК-модели или линеаризация нелинейных моделей в стационарном состоянии лежат и в основе различных графических методов расчетов режимов дозирования, их оптимизации с помощью номограмм, приближенных формул, регрессионных соотношений.

При расчетах обычно используется так называемый принцип плато концентрации, которое достигается при стационарном распределении препарата в системе. Так, например, при использовании однокамерной модели и непрерывном внутрисосудистом введении препарата с постоянной скоростью k_0 в пределе, при стремлении времени к бесконечности, концентрация препарата стремится к стационарному значению

$$C_{ss} = \frac{k_0}{V \cdot K_{el}} = \frac{k_0}{Cl} \quad (6.5)$$

Это соотношение обычно используется для расчета скорости непрерывного введения препарата, необходимой для создания его заданного \bar{C}_{ss} постоянного уровня в крови: $k_0 = \bar{C}_{ss} \cdot Cl$.

Скорость приближения к плато не зависит от скорости введения препарата, а зависит только от величины константы скорости элиминации. Для препаратов, поведение которых может быть формализовано в рамках однокамерной модели (препараты, которые распределяются достаточно быстро), известно относительно простое соотношение между скоростью достижения стационарной концентрации и периодами полувыведения препарата. Так, половина стационарного уровня достигается за время, равное периоду полувыведения, за следующие четыре периода полувыведения уровень препарата будет превышать 90% стационарного.

Итак, непрерывная инфузия препарата с постоянной скоростью не приводит к мгновенному достижению требуемого уровня концентрации в крови. В работах [311-313] выводятся математические соотношения для комбинации нагрузочной дозы D^* и непрерывной инфузии для наискорейшего выхода на плато концентрации. Если фармакокинетика препарата может быть приближенно описана традиционной однокамерной ФК-моделью, желаемый стационарный уровень препарата в крови (\bar{C}_{ss}) может быть создан мгновенно при введении внутрисосудистым путем нагрузочной дозы, определяемой выражением

$$D^* = \bar{C}_{ss} \cdot V$$

(V — кажущийся объем распределения), и последующей непрерывной инфузией со скоростью $k_0 = \bar{C}_{ss} \cdot Cl$ (Cl — общий клиренс препарата).

Двухкамерная ФК-модель реже используется в таких упрощенных расчетах оптимальных режимов дозирования. Непрерывное с постоянной скоростью k_0 инфузионное введение препарата, характер поведения которого требует описания двухкамерной линейной ФК-моделью, приводит к постепенному приближению к плато концентрации в центральной камере такой модели: $\bar{C}_{ss}^1 = \frac{k_0}{V_1 \cdot k_{el}}$.

Автор [311], убедившись, что в случае использования двухкамерной ФК-модели никакая комбинация нагрузочной дозы и инфузии с постоянной скоростью не позволяет мгновенно достичь плато, предложил для решения этой задачи сочетание нагрузочной дозы

$$D^* = \bar{C}_{ss}^1 \cdot V_1$$

и инфузии с переменной скоростью

$$U(t) = D^* \cdot (K_{12} + K_{21}) \exp\{-K_{21} \cdot t\},$$

где K_{12} и K_{21} — скорости обмена между центральной и периферической камерами, а V_1 — кажущийся объем распределения центральной камеры модели. Предложенные соотношения были использованы на практике для введения стрептомицина лабораторным животным [29], экспоненциальное снижение скорости инфузии моделировалось ступенчатой функцией с постоянными значениями скорости введения U_i , $i=1, \dots, 3$. Реальные уровни концентрации стрептомицина в сыворотке крови были достаточно близки к расчетным значениям. Кроме того, результаты контролируемого введения таких антибиотиков, как ампициллин, гентамицин и сизомицин продемонстрированы в работе [30].

В работах [311-313] дан детальный математический анализ решения рассматриваемой оптимизационной задачи в случае **интермиттирующего введения препарата**, которое является наиболее распространенным способом проведения лекарственной терапии. При этом задача оптимизации обычно сводится к нахождению соотношения между нагрузочной D^* и поддерживающими дозами D' , вводимыми через τ — интервалы дозирования, при которых концентрация препарата в крови (или периферической камере) колеблется от минимального C_{min} до максимального C_{max} значения. При повторяющемся введении препарата его средний уровень в крови в интервалах дозирования постепенно

возрастает, но при достаточном числе последовательных введений выходит на плато, а колебания концентрации препарата в крови в интервале дозирования происходят в пределах стационарных $[C_{\min}, C_{\max}]$ значений, одинаковых для всех последующих интервалов дозирования.

В случае многократного внутрисосудистого введения можно получить выражения для минимальной и максимальной стационарных концентраций в интервале дозирования при использовании традиционной линейной однокамерной модели:

$$C_{\min} = \frac{D' \exp\{-K_{el}\tau\}}{V(1 - \exp\{-K_{el}\tau\})}; \quad C_{\max} = \frac{D'}{V(1 - \exp\{-K_{el}\tau\})}. \quad (6.6)$$

Видно, что при описании поведения препарата однокамерной моделью, значения минимальной и максимальной концентраций зависят от поддерживающей дозы D' , не зависят от значения нагрузочной дозы, а их отношение равно $\exp\{-K_{el}\tau\}$.

Таким образом, если требуется поддерживать стационарную концентрацию в пределах $[C_{\min}, C_{\max}]$, поддерживающую дозу можно рассчитать по формуле:

$$D' = C_{\max} V(1 - \exp\{-K_{el}\tau\}), \quad (6.7)$$

а подходящий интервал дозирования оценить по формуле:

$$\tau = \frac{\ln(C_{\max}/C_{\min})}{K_{el}} = T_{1/2} \frac{\ln(C_{\max}/C_{\min})}{\ln 2}. \quad (6.8)$$

При необходимости величина нагрузочной дозы рассчитывается из выражения $D^* = C_{\max} \cdot V$.

Легко увидеть, что если интервал дозирования выбран равным периоду полувыведения препарата, поддерживающая доза задается выражением

$$D' = C_{\max} \cdot V/2,$$

а нагрузочная доза ровно в два раза больше поддерживающей.

Аналогичный подход можно использовать для решения задачи оптимизации **интермиттирующего внесосудистого режима дозирования** при использовании традиционной однокамерной модели с всасыванием. При этом справедливы следующие соотношения для оптимальных значений поддерживающей и нагрузочной доз:

$$D' = C_{\min} V \left(1 - \frac{K_{el}}{K_{abs}}\right) \frac{(1 - \exp\{-K_{abs}\tau\})(1 - \exp\{-K_{el}\tau\})}{\exp\{-K_{el}\tau\} - \exp\{-K_{abs}\tau\}}, \quad (6.9)$$

$$D^* = \frac{D'}{(1 - \exp\{-K_{el}\tau\})(1 - \exp\{-K_{abs}\tau\})}.$$

На основе анализа приведенных выше соотношений авторы [100,101] разработали номограммы, которые позволяют определить параметры оптимального режима дозирования D^* , D' и τ по соотношениям констант скорости выведения (K_{el}) и всасывания (K_{abs}) для конкретного препарата.

Понятно, что даже для самых простых ФК-моделей оптимизация дозирования на основе приведенных выше соотношений требует применения специального математического и программного обеспечения. В более сложном случае, когда невозможно получить аналитические формулы, задача решается на основе численного интегрирования системы кинетических уравнений модели.

В клинической практике широко применяется подход для расчета доз, основанный на **оценке средней стационарной концентрации**. Независимо от способа введения препарата при условии линейной кинетики препарата и постоянства значения клиренса, справедливо следующее выражение для создаваемой средней стационарной концентрации препарата в крови:

$$\bar{C}_{ss} = (F \cdot \text{средняя скорость дозирования препарата})/Cl. \quad (6.10)$$

Так, если препарат дается по схеме 400 мг каждые 8 ч, средняя скорость его дозирования будет равна 1200 мг/сут, или 50 мг/ч. Если препарат назначается с неодинаковыми интервалами дозирования в течение суток, например, 3 раза в день после еды и перед сном, интервалы дозирования не будут в действительности равны 6 ч. Приблизительно оценить среднесуточную стационарную концентрацию в этом случае можно на основе средней скорости дозирования, рассчитанной как отношение суточной дозы к 24 ч.

Еще одна простая формула для оценки средней стационарной концентрации основана на вычислении площади под ФК-кривой (AUC_{ss}) в интервале дозирования (τ) после установления стационарного состояния:

$$\bar{C}_{ss} = AUC_{ss}/\tau. \quad (6.11)$$

При условии, что кинетика препарата линейна и стационарна, значение AUC_{ss} равно соответствующему значению AUC (площади под ФК-кривой от нуля до бесконечности) после получения однократной дозы препарата, средняя стационарная концентрация может быть оценена по формуле:

$$\bar{C}_{ss} = AUC/\tau. \quad (6.12)$$

Значит, для прогноза ее стационарного уровня можно проводить измерения ФК-профиля не дожидаясь достижения стационарного распределения препарата в организме. Тем не менее прогноз по такой относительно простой формуле требует достаточного числа измерений концентрации препарата для оценки значения AUC и не может быть с приемлемой точностью сделан по крайне ограниченным данным ТЛМ.

В рамках линейной кинетики и предполагаая однокамерный характер поведения препарата в организме можно сформулировать следующее общее правило. Вводится ли препарат с помощью внутрисосудистой инфузии или с помощью многократного внесосудистого введения, для достижения уровня концентрации в 10% окрестности стационарного значения требуется промежуток времени порядка четырех периодов полувыведения препарата [208]. Для препаратов с большими периодами полувыведения этот промежуток времени может оказаться недопустимым, тогда применяют нагрузочные дозы. Их можно рассчитать по значению поддерживающей дозы D' , умножая ее на фактор

$$\frac{1}{1 - \exp\{-K_{el}\tau\}}$$

для внутривенного дозирования и

$$\frac{1}{(1 - \exp\{-k_{el}\tau\}) \cdot (1 - \exp\{-k_{abs}\tau\})}$$

для внесосудистого [328]. Такая нагрузочная доза будет создавать через время τ после введения концентрацию, равную минимальной стационарной при постоянном дозировании поддерживающих доз. Как было показано, если препарат дозируется с интервалом, равным его периоду полувыведения, то подходящей нагрузочной дозой будет удвоенная поддерживающая.

Кроме того, на практике **время установления стационарной концентрации** препарата зависит не только от периода его полувыведения, а является также функцией пути введения препарата и характеристик его распределения в организме. Так, при многократном внесосудистом введении период времени до установления стационарного распределения оказывается большим, чем прогнозируемый на основе периода полувыведения. С другой стороны, при многократном введении препарата, характеризующегося медленным процессом распределения и демонстрирующим многокамерный характер поведения, для достижения стационарного состояния может потребоваться более короткий период времени, чем его общая оценка по значению $T_{1/2}$. Помочь в получении более точного прогноза времени установления стационарного распределения препарата в организме также может математическое моделирование и визуализация полного ФК-профиля, соответствующего планируемому режиму дозирования.

Подходящие значения длительности интервалов дозирования обычно выбирают, исходя из терапевтического диапазона концентраций препарата и значений его периода полувыведения. Отношение стационарной максимальной к минимальной концентрации в интервале дозирования не должно превышать терапевтический индекс (отношение максимальной переносимой концентрации к минимальной эффективной) препарата. Для препаратов с низкими значениями терапевтического индекса существует, по крайней мере, две возможности: 1) если период полувыведения достаточно большой (больше 24 ч — дигоксин), то интервал дозирования может быть короче времени полувыведения ($\tau=24, 12$ или 8 ч), 2) если период полувыведения короткий (меньше 6 ч — лидокаин, гепарин), колебания концентрации, вызываемые дозированием с интервалами 6–8 ч, будут превышать допустимые с точки зрения терапевтических диапазонов, поэтому такие препараты лучше дозировать с помощью постоянной инфузии.

Вообще для препаратов, характеризующихся быстрыми процессами всасывания и распределения, авторы [515] предложили следующее соотношение для оценки длительности интервала дозирования:

$$\tau < T_{1/2} \cdot \frac{\ln(TI)}{\ln 2},$$

где TI — значение терапевтического индекса препарата.

То есть препараты с терапевтическим индексом 2 и периодом полувыведения порядка 3 ч должны дозироваться чаще, чем каждые 3 ч, чтобы избежать снижения концентрации ниже субтерапевтического уровня. Если терапевтический индекс препарата будет порядка 4 при том же значении периода полувыведения, то интервал дозирования может увеличиться до 6 ч.

Если препарат распределяется медленно, интервал дозирования должен быть короче, чем его оценка в соответствии с предыдущей формулой. Более точно оптимальный интервал дозирования может быть также оценен методами математического моделирования.

Для препаратов с широким терапевтическим диапазоном колебания концентраций препарата не так важны, и интервал дозирования может выбираться без учета периодов полувыведения препарата.

Рассмотренные упрощенные подходы имеют ряд существенных недостатков. По приближенным формулам можно получить лишь приближенное решение задачи оптимизации режима дозирования. В случае индивидуализации режима дозирования по имеющемуся измерению средней стационарной концентрации препарата в крови при известной суточной дозе оценивается индивидуальное значение клиренса препарата у этого пациента. Далее для выбранной терапевтической цели (новое значение C_{ss}) и по оцененному значению клиренса рассчитывается новая суточная доза, позволяющая достичь выбранной терапевтической цели. Понятно, что такой подход не позволяет учесть получение пациентом неравных доз препарата через неравные интервалы дозирования, реальные колебания уровня препарата в крови в интервале дозирования, что, безусловно, важно для препаратов с низкими значениями терапевтических индексов, вызывающих дозозависимые побочные эффекты. Кроме того, измерения концентрации в ходе ТЛМ необходимо проводить после установления стационарного распределения препарата, что для большого числа препаратов составляет достаточно продолжительный период времени.

Несмотря на то что \bar{C}_{ss} — полезный и легко оцениваемый параметр, он не содержит информации о профиле концентрации в интервале дозирования. Это ограничение не оказывает существенного влияния в случае препаратов, имеющих большие периоды полувыведения, быстро распределяющихся и дозируемых относительно часто ($\tau < T_{1/2}$). В этом случае колебания стационарной концентрации в интервале дозирования, или отношение максимальной к минимальной концентрации, незначительны и меньше 2. Для препаратов с относительно короткими периодами полувыведения и дозируемых реже, чем каждые $T_{1/2}$, а также медленно распределяющихся препаратов, поведение которых описывается многокамерными моделями, характерны существенные колебания концентрации в интервале дозирования. В этих случаях отношение C_{max} к C_{min} больше 2. При этом информация о том, что средняя стационарная концентрация лежит в терапевтическом диапазоне концентраций, не гарантирует, что минимальная концентрация не опускается ниже допустимого значения, а максимальная не превышает безопасный уровень. Кроме того, для некоторых препаратов, например для вальпроата, характерен существенный межиндивидуальный разброс отношений стационарных значений концентраций C_{max}/C_{min} в интервале дозирования.

Так, у пациентов, постоянно получающих противосудорожную терапию вальпроатом, отношения

максимальной к минимальной стационарной концентрации варьировались в пределах 1.1-2.1 для взрослых пациентов и 1.04-2.94 для детей [14]. Известны работы, авторы которых рекомендуют мониторировать только минимальную концентрацию вальпроата [148], однако при такой стратегии невозможно предвидеть, какие концентрации препарата создаются у пациента в течение большей части интервала дозирования. Возможно, что даже при низких значениях минимальных стационарных концентраций за счет большой амплитуды колебаний уровень препарата в крови может поддерживаться в терапевтическом коридоре в течение большей части интервала дозирования. Поскольку нижняя граница терапевтического коридора для вальпроата еще недостаточно точно определена, прогноз изменения уровня вальпроата в ответ на изменение дозирования по одному значению минимальной концентрации и без использования математического моделирования может приводить к существенным ошибкам.

Ситуация еще более усложняется в случае нелинейной ФК препарата. Упрощенные формулы известны лишь для некоторых определенных типов кинетики, например, кинетики Михаэлиса—Ментен. Как известно, такая дозозависимая кинетика характерна для процесса элиминации фенитоина. Чтобы стационарное распределение такого препарата было достигнуто, скорость введения препарата (R) должна быть равна скорости его элиминации:

$$R = \frac{V_{\max} \cdot \bar{C}_{SS}}{Km + \bar{C}_{SS}} \quad (6.15)$$

Если скорость введения препарата R , измеряемая в тех же единицах, что и параметр V_{\max} , больше или равна значению параметра нелинейного процесса элиминации (V_{\max}), то из-за кумуляции препарата стационарное распределение не устанавливается. Вообще время достижения стационарного распределения препарата увеличивается с ростом скорости его введения R . В разделе, посвященном популяционной ФК фенитоина, мы приведем формулы, характеризующие такую зависимость.

Еще одним недостатком упрощенных методов расчета режима дозирования является невозможность осуществления управления по значению концентрации препарата в периферической камере, как это принято, например, для препаратов наперстянки.

Понятно, что такие упрощенные формулы расчета доз имеют весьма ограниченное применение в клинической практике. Дело в том, что расчет на их основе с использованием в качестве ФК-параметров средних популяционных оценок приведет, скорее всего, к оценке известных значений среднесуточных доз

препарата. Возможности индивидуализации режима дозирования заключены здесь в основном в учете индивидуальных специфических значений ковариат пациента (возраст, пол, масса тела, рост, почечная или печеночная функция и т.п.). Считается, что в случае учета обратной связи, то есть при оптимизации режимов дозирования препарата по данным ТЛМ, среди всех возможных графических методов, расчетов по упрощенным формулам, оценкам по номограммам и др. преимущество имеют методы байесовского адаптивного управления.

Таким образом, решить задачу оптимизации фармакотерапии, избежав предыдущих ограничений и повысив точность прогноза, удается на основе ФК/ФД-моделирования [100,101,311-313]. Этот подход лежит в основе программного обеспечения USC*PACK (подпрограмма MB). При этом измерения концентрации могут проводиться в произвольный момент времени независимо от достижения стационарного состояния. Моменты времени измерений вместе с соответствующими значениями концентрации, вся «история» получения препарата пациентом (способ введения, величина, время получения каждой дозы) и информация о пациенте (пол, возраст, рост, масса тела, показатели почечной функции и т.п.) используются программой в качестве исходных данных для проведения моделирования, идентификации индивидуальных значений ФК-параметров и реконструкции на их основе полного ФК-профиля. Программа позволяет учесть возможные изменения массы тела пациента, клиренса креатинина или других показателей в ходе моделируемого периода терапии. Кроме того, программа дает возможность врачу задать терапевтическую цель (желаемую максимальную и/или минимальную концентрацию в крови или периферической камере) индивидуально для каждого пациента. После чего программа рассчитывает значения доз, необходимые для достижения и поддержания выбранного коридора концентрации препарата и прогнозирует ФК-профиль концентрации, создаваемой в случае, если рассчитанный программой или скорректированный врачом режим дозирования будет «дан» этому пациенту. При этом появляется возможность не только рассчитывать различные режимы дозирования для достижения различных терапевтических целей, но и на основе моделирования сравнивать прогноз возможных результатов назначаемой терапии с ФК и ФД точек зрения. В следующей главе мы покажем, как эти общие принципы успешно реализуются на практике в ходе индивидуализации фармакотерапии различными лекарственными препаратами как при наличии, так и при отсутствии данных ТЛМ пациента.

7. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИКЛАДНОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И РЕЗУЛЬТАТОВ ФК/ФД-МОДЕЛИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Мы начнем главу с оптимизации дозирования сердечных гликозидов, но сформулированные здесь принципы являются общими и применимы практически для любых лекарственных препаратов. Отход от догматического применения концепции терапевтических границ, выбор индивидуальной терапевтической цели, корректировка ее и соответствующего режима дозирования при необходимости, использование ФК/ФД-модели для оценки индивидуальных ФК-параметров пациента по данным ТЛМ, расчет на их основе режима дозирования, позволяющего достичь выбранную терапевтическую цель, — все это имеет методологическое и практическое значение для оптимизации фармакотерапии. Предложенный подход применим не только для индивидуализации терапии сердечными гликозидами, он лежит в основе выбора оптимального режима дозирования аминогликозидных антибиотиков, ванкомицина, лидокаина, теofilлина, аминофиллина, триметоприма, тикарциллина, противосудорожных препаратов. Популяционные модели для этих и некоторых других препаратов включены в программное обеспечение USC*PACK, что позволяет проводить все необходимые расчеты. Популяционные модели некоторых препаратов были разработаны для взрослых пациентов и детей, для «тяжелых» пациентов и пациентов «средней тяжести», для различных лекарственных форм препаратов. Влияние таких факторов, как курение, заболевания печени и сердечно-сосудистой системы на ФК теofilлина и аминофиллина также учитывают соответствующие популяционные модели. Кроме того, обсуждающийся подход может быть полезен для оптимизации химиотерапии, терапии психотропными препаратами, применения анестезирующих средств, терапии СПИДа и т.п.

7.1. Индивидуализация терапии дигоксидом и дигитоксидом

7.1.1. Дигоксин и дигитоксин (фармакокинетика)

Сердечные гликозиды — это вещества растительного происхождения, которые обладают выраженным кардиотоническим действием и используются при лечении сердечной недостаточности, связанной с дистрофией миокарда разной этиологии [34]. Дигоксин, получаемый из наперстянки шерстистой, и дигитоксин, получаемый из наперстянки пурпурной, нашли широкое применение в медицинской практике. Препараты наперстянки назначают и при сердечных аритмиях (при трепетании и мерцании предсердий, при пароксизмальной предсердной и узловой тахикардии).

Эти липофильные препараты достаточно хорошо, хотя и не полностью, всасываются из ЖКТ. Биодоступность дигоксина оценивается как 50-80%, а дигитоксина — порядка 70-90%. Известно, что процесс

всасывания этих препаратов характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью [208]. После всасывания сердечные гликозиды распределяются по органам и тканям. В сердце обнаруживается не более 1% введенной дозы. Таким образом, основная направленность действия этих препаратов объясняется высокой чувствительностью тканей сердца к этой группе лекарственных препаратов [34]. В крови дигитоксин на 95% связывается белками плазмы. Дигитоксин связывается в гораздо меньшей степени (приблизительно на 25-30%) и имеет достаточно большой кажущийся объем распределения (500-600 л). Дигитоксин медленно распределяется в организме: обычно от 6 до 12 ч может потребоваться для достижения равновесного распределения препарата между кровью и тканями [208]. Биотрансформация этих препаратов происходит преимущественно в печени. Выделяются сердечные гликозиды и продукты их превращения в основном почками, а также с желчью. При нарушении функции почек длительность действия сердечных гликозидов увеличивается. Элиминация этих препаратов осуществляется неодинаково. Дигитоксин преимущественно подвергается биотрансформации в печени и выводится в виде неактивных и малоактивных метаболитов и конъюгатов с мочой и желчью. Оставшаяся неизменная часть дигитоксина является субъектом энтерогепатической циркуляции, т.е., попадая с желчью в кишечник, вновь подвергается реабсорбции и возвращается в кровь [208]. Дигитоксин в меньшей степени подвергается химическим превращениям и экскретируется в основном в неизменном виде с мочой (порядка 50-70% внутривенно введенной дозы), остальная часть после биотрансформации выводится с желчью. Поэтому при почечной недостаточности требуется корректировка режима дозирования дигитоксина. С учетом свойственных дигитоксину особенностей процесса элиминации его обычно считают препаратом выбора при сопутствующей почечной недостаточности. У пациентов с нормальной функцией почек время полувыведения дигитоксина варьируется в диапазоне 32-48 ч. Время полувыведения из крови дигитоксина гораздо больше, оно составляет порядка 120-240 ч [208].

При сопоставлении этих препаратов в равноэффективных дозах при внутривенном введении максимальный эффект наступает быстрее при получении дигоксина (1-5 ч), чем дигитоксина (4-12 ч). Дигитоксин оказывает более продолжительное действие (длительность сохранения терапевтического действия после отмены препарата составляет порядка 2-3 нед), чем дигоксин (3-7 дней) [22,34].

Токсические явления при приеме препаратов наперстянки, обладающих выраженной способностью к кумуляции (накоплению вещества в организме), в основном связаны с передозировкой. Интоксикация этими препаратами приводит к кардиальным и экстракардиальным нарушениям. При этом могут возни-

кать различные аритмии (например, экстрасистолы), частичный или полный предсердно-желудочковый блок. Кроме того, для дигоксина и дигитоксина характерен отрицательный хронотропный эффект (брадикардия). Проявления побочного действия могут наблюдаться со стороны ЖКТ и ЦНС. Поэтому выбор эффективного и безопасного индивидуального режима дозирования представляет собой важную и достаточно сложную задачу.

7.1.2. Концепция терапевтических диапазонов концентрации

Вопрос безопасности применения дигоксина и дигитоксина очень широко обсуждался в литературе. Обзор работ, посвященных соотношению концентрации этих препаратов в крови и проявлений побочного действия, можно найти, например, в [47,400]. На основе анализа многочисленных исследований терапевтические диапазоны концентраций были установлены как 0.5-2.5 нг/мл для дигоксина и 15-25 нг/мл для дигитоксина. Рассмотрим подробнее, какие соображения лежат в основе оценок терапевтических рамок концентраций на примере дигоксина.

На рис. 7.1 показаны уровни дигоксина в крови пациентов, измеренные автором работы [163] в то время, когда методы определения концентрации препарата в тест-ткани только стали доступны. Этот график показывает значительное пересечение диапазонов концентраций дигоксина в крови, при которых достигался положительный эффект от проводимой терапии, и концентраций, при которых наблюдались клинические признаки побочного действия. Надо заметить, что аналогичная картина наблюдалась при анализе подобных данных для дигитоксина [208]. По графику можно сказать, что для большинства пациентов побочные и токсические эффекты ассоциировались с уровнем дигоксина в крови выше 2 нг/мл. Впоследствии этот вывод был подтвержден другими авторами, в результате чего долгое время уровень порядка 2 нг/мл считался верхней границей терапевтического диапазона концентраций дигоксина, а 0.5 нг/мл — нижней. Это типичный подход к определению терапевтического диапазона концентраций препарата. Средние терапевтические рамки были установлены на основе анализа данных о популяции пациентов в целом. При этом была потеряна информация о реакции отдельного пациента, о его индивидуальной потребности в препарате, об индивидуальной чувствительности. Это хороший пример того, как средняя терапевтическая цель для популяции в целом становится более важной при выборе режима дозирования, чем индивидуальная.

Посмотрим еще раз внимательно на обсуждаемый график. Оценим число пациентов с проявлениями побочного действия, имевших различные значения концентрации дигоксина в крови. Такие проявления отсутствуют в диапазоне концентраций от 0 до 1 нг/мл, составляют 10% (4 из 39) в диапазоне концентраций от 1 до 2 нг/мл, 24% (6 из 25) — для концентраций 2-3 нг/мл и порядка 43% (6 из 14) — для

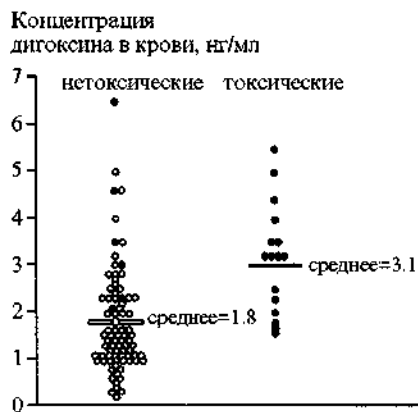


Рис. 7.1. Концентрации дигоксина в крови пациентов с клиническими проявлениями (справа) и без проявлений (слева) побочного действия от проводимой терапии. Более чем у половины пациентов, имевших концентрации препарата в крови порядка 3 нг/мл и выше, не наблюдались проявления побочного действия при приеме дигоксина.

уровня дигоксина в крови выше 3 нг/мл. Значит, около половины пациентов достаточно хорошо перенесли концентрацию препарата в крови выше 3 нг/мл, и, скорее всего, у этих пациентов относительно высокие концентрации могли способствовать достижению лучших результатов от терапии.

Как было показано, доля пациентов, у которых наблюдались клинические проявления побочного действия, и доля пациентов с положительным эффектом возрастают с ростом концентрации дигоксина. Это справедливо практически для всех лекарственных препаратов. На основе пробит-анализа авторы работы [94] также показали, что для пациентов с синусовым ритмом доля случаев проявления побочного действия составляет около 6% при концентрации дигоксина в крови (после окончания фазы распределения) порядка 1 нг/мл, 10% — при 1.5 нг/мл, 25% — при 2 нг/мл, и около 50% — при концентрации порядка 3 нг/мл (рис. 7.2).



Рис. 7.2. Соотношение между концентрациями дигоксина в крови пациентов и проявлениями побочного действия от проводимой терапии.

В США до 1970 г., когда методы определения концентрации препарата в тест-ткани стали доступны в клинической практике, считалось, что дигоксин представляет собой полезный и эффективный препарат для терапии сердечной недостаточности и аритмии. Обычная поддерживающая доза для взрослых пациентов была 0.5 мг в сут, проявление побочного действия не было чем-то необычным. После установления терапевтических рамок для дигоксина (0.5-2.0 нг/мл) врачи стараются не повышать дозы дигоксина пациентам, у которых концентрация препарата в крови близка к верхней границе среднего диапазона. Такая тактика естественно привела к уменьшению числа проявлений побочного действия от гликозидотерапии. Но, с другой стороны, постепенно в среде кардиологов сложилось мнение, что дигоксин не является таким уж эффективным препаратом. Основная причина связана с тем, что вместо анализа клинических данных каждого пациента и постепенного выхода на индивидуальный уровень концентрации препарата, соответствующий у этого пациента достижению максимального эффекта с минимальными проявлениями побочного действия, специалисты ограничивались простым сравнением данных ТЛМ каждого пациента со средними показателями терапевтических границ. Кроме того, многие врачи сегодня стараются не назначать пациентам суточные дозы дигоксина выше 0.25 мг, независимо от массы тела пациента, его почечной функции, а главное, — индивидуальной потребности в препарате и его переносимости. Таким образом, попытка любой ценой избежать побочного действия и значительное влияние концепции средних терапевтических рамок (с верхней границей для дигоксина на уровне 2 нг/мл) привели к тенденции назначать всем пациентам средние дозы препарата и больше обращать внимание на результаты ТЛМ, чем на состояние самого пациента.

Тем не менее общеизвестно, что для препаратов с узким терапевтическим диапазоном концентраций (к которым относятся дигоксин и дигитоксин), режим дозирования для пациента должен выбираться индивидуально. Несмотря на продолжавшиеся в течение длительного времени дебаты о роли ТЛМ в оптимизации гликозидотерапии [265,495], индивидуализация режима дозирования дигоксина на основе измерений концентрации этого препарата в крови по-прежнему остается важным и практически используемым методом, особенно для клинически нестабильных и пожилых пациентов, пациентов с нарушением функции почек [163,240,484].

7.1.3. Индивидуализация терапии дигоксином

Как обычно, процесс оптимизации фармакотерапии для каждого пациента начинается с идентификации его как индивидуума с собственной потребностью в лекарственном препарате, зависящей от множества клинических факторов. Вернемся к графику (рис. 7.1) Для оценки риска при назначении будущей терапии используется информация об имевшихся проявлениях

побочного действия в прошлом. Врач должен с клинической точки зрения оценить, допустим ли высокий риск побочных эффектов в данном случае. Если, по мнению врача, состояние пациента не требует агрессивной терапии, можно выбрать для пациента с синусовым ритмом начальную терапевтическую цель на относительно низком уровне, например, близко к нижней границе терапевтического диапазона концентраций (0.5 нг/мл для дигоксина). Выбранной терапевтической цели соответствует достаточно «мягкий» и относительно безопасный режим дозирования (с учетом массы тела пациента и его почечной функции). Если клиническая ситуация свидетельствует о более значительной потребности пациента в препарате, если требуется максимально быстрое создание более высоких концентраций препарата, если существует необходимость в быстром насыщении организма сердечными гликозидами, индивидуальная терапевтическая цель должна быть установлена на более высоком уровне (для дигоксина, например, на уровне 1.5-2 нг/мл или даже выше). При этом возрастает риск появления побочных эффектов и развития гликозидной интоксикации вследствие передозировки препарата.

Как показали авторы [273], индивидуализация терапии сама по себе, только с учетом массы тела пациента, его возраста, пола, почечной функции, прошлой гликозидотерапии, еще до внедрения в клиническую практику ТЛМ, позволяла значительно снизить частоту побочных эффектов с 36% (в случае интуитивного назначения режима дозирования препарата) до 12% (при коррективке такой терапии) и даже до 4% (при первичном назначении терапии). Вообще риск побочного действия, который считается приемлемым в конкретной клинической ситуации, должен быть оправдан индивидуальной потребностью пациента в препарате. Тогда вместо усредненных терапевтических рамок для дигоксина можно ориентироваться на данные о прошлых проявлениях токсичности у пациентов с синусовым ритмом и выбрать для пациента в качестве его индивидуальной терапевтической цели минимальный уровень концентрации в крови в интервале дозирования порядка 1.0 нг/мл для расчета достаточно «мягкого» режима дозирования с соответствующим риском токсичности около 6%, 1.5 нг/мл для более агрессивной терапии с риском порядка 10% и 2.0 нг/мл и выше для создания высоких уровней препарата с риском около 25%.

Известно, что пациенты с фибрилляцией предсердий часто нуждаются в больших дозах дигоксина, чем пациенты с синусовым ритмом. Этот факт не учитывается в рамках концепции усредненных терапевтических диапазонов концентраций. В работе [113] было показано, что пациентам с фибрилляцией предсердий без выраженных заболеваний предсердно-желудочкового узла для нормализации ритма сокращений желудочков и поддержания устойчивого противоритмического действия требуется уровень дигоксина в крови порядка 2 нг/мл. В этом исследовании у пациентов с частотой желудочковых сокращений, по меньшей мере, 120 уд/мин до приема дигоксина, средняя концентрация этого препарата в крови на уровне 1.0 нг/мл

приводила к снижению частоты сокращений до 100 уд/мин, 1.5 нг/мл — до 81-100 уд/мин, 2.0 нг/мл — 61-80 уд/мин. Эта работа показывает, что, в отличие от пациентов с синусовым ритмом, пациентам с фибрилляцией предсердий требуется некоторое угнетение проводимости в пресердно-желудочковом узле для замедления ритма сокращений желудочков, что никак не учитывается концепцией средних терапевтических рамок.

Подбор оптимальных режимов дозирования дигоксина (или дигитоксина) пациентам с фибрилляцией предсердий представляет достаточно сложную задачу, и темп дигитализации выбирается для пациента индивидуально. При этом доза препарата постепенно повышается (титрование) до достижения хотя бы одного из критериев эффективности гликозидотерапии: 1) нормализации частоты сердечных сокращений (которая часто наступает только после установления концентрации препарата в крови на уровне 2.0 нг/мл и выше); 2) возвращения к синусовому ритму или до клинических проявлений побочного действия. Если титрование проводится постепенно, то нет необходимости опасаться превышения верхнего предела терапевтического диапазона 2 нг/мл. Если же при такой стратегии начнут появляться признаки гликозидной интоксикации, они обычно не слишком опасны для пациента, поскольку доза повышалась достаточно осторожно. В случае проявлений побочного действия индивидуальная терапевтическая цель должна быть выбрана на более низком уровне. Таким образом, выявляется индивидуальная чувствительность пациента к получаемому препарату. Часто фибрилляция предсердий возникает повторно, поскольку доза препарата оказывается недостаточной для поддержания нормальной частоты сердечных сокращений. Необходимо помнить, что не значение концентрации препарата в крови, не данные ТЛМ, а ПАЦИЕНТ является главным объектом наблюдения. Только следя за состоянием пациента, мы можем оценить его чувствительность к проводимой терапии, что позволяет выбрать для него индивидуальную терапевтическую цель и рассчитать оптимальный режим дозирования. Только следя за состоянием пациента, мы можем сказать, была ли эта выбранная терапевтическая цель правильной или назначенный режим дозирования нуждается в корректировке.

Слепо следуя концепции терапевтических диапазонов концентрации, мы лишаем себя возможности принимать решение, в какой степени агрессивной или щадящей должна быть назначаемая каждому пациенту лекарственная терапия. Однако, принимая такое решение, нужно внимательно следить не только за результатами ТЛМ, но и за клиническим ответом пациента на проводимую терапию. Это общее положение, касающееся индивидуализации фармакотерапии по данным ТЛМ. Оно является особенно важным и принципиальным для препаратов, клинический эффект от приема которых в большей степени коррелирует с концентрациями не в центральной, а в периферической камере ФК-модели, что характерно, например, для дигоксина [428]. В этом случае роль ФК-модели-

рования многократно возрастает, поскольку для непосредственных измерений доступна лишь центральная камера. Тем не менее измерения концентрации препарата в крови по-прежнему остаются ключом к оценке индивидуальных ФК-параметров, на основе которых и рассчитывается кривая изменения концентрации в периферической камере модели. Оптимальной стратегией мониторинга концентрации дигоксина и дигитоксина в крови при их пероральном введении считается измерение пиковой концентрации (обычно через 1.5 ч после получения первой дозы препарата для наискорейшего подбора индивидуального режима дозирования) и минимальной концентрации в конце интервала дозирования (или раньше, если клиническая ситуация не позволяет ждать так долго). При внутривенном введении препаратов пробы крови лучше брать сразу после окончания инфузии и затем в конце интервала дозирования.

Без ФК/ФД-моделирования только по данным ТЛМ мы не можем учесть особенности фармакокинетики и соответствующие изменения концентрации препарата ни в центральной и измеряемой камере модели, ни тем более в моделируемой периферической камере. Точность прогноза только по измеренным концентрациям препарата в крови значительно снижается, так как в основе этого сравнения может лежать только традиционная линейная однокамерная ФК-модель и средняя стационарная концентрация. Кроме того, для сравнения со средними границами терапевтического диапазона концентраций, оценка которых получена на основе наблюдений, относящихся к стационарному состоянию и окончанию фазы распределения препарата в организме, необходимо, чтобы и сравниваемые данные ТЛМ были получены при тех же условиях, а это не всегда возможно на практике. Для дигоксина, например, пришлось бы ждать как минимум 6-8 ч после приема дозы препарата вероятного завершения фазы его распределения в организме. Простое сравнение измерений ТЛМ со средними допустимыми пределами концентраций не позволит учесть нестабильное состояние пациента (влияние процедуры диализа, изменение почечной функции и/или массы тела пациента, а также реальные колебания концентрации препарата из-за дозирования неравными дозами и/или через неравные интервалы времени). Для сравнения между собой нескольких измеренных в ходе ТЛМ значений концентрации препарата в крови у одного и того же пациента в разные периоды терапии без участия ФК-моделирования требуется, чтобы все пробы крови брались в одно и то же время относительно получения доз препарата, что тоже не всегда удобно.

В состав программного обеспечения USC*PACK включены популяционные модели для дигоксина [428], дигоксина в присутствии хинидина и дигитоксина. Эти модели линейные и состоят из двух камер: центральной и периферической, между которыми существует обратимый обмен. Многолетний клинический опыт показал, что для планирования начального режима дозирования дигоксина и дигитоксина терапевтическая цель для пациента с синусовым ритмом мо-

жет быть выбрана на уровне 7 мкг/кг в периферической камере модели. Для пациентов с аритмиями предсердий, возможно, придется выбрать терапевтическую цель на более высоком уровне: 10, 12, 14 мкг/кг и выше в периферической камере. Рассчитанную при этом достаточно большую первую нагрузочную дозу препарата обычно делят на три приема с интервалом дозирования 6 ч [281].

Далее мы рассмотрим интересные клинические примеры, которые иллюстрируют преимущества обсуждавшегося подхода. Надо предупредить, что все клинические данные анализировались ретроспективно, а на начальных этапах терапии режим дозирования препарата назначался врачом без привлечения ФК/ФД-моделирования.

Клинический пример 1. Пациент (мужчина 58 лет, рост 173 см, масса тела 75 кг, креатинин в крови 0.8 мг/дл) в течение длительного времени получал перорально поддерживающую суточную дозу дигоксина 0.25 мг. После однократного пропуска дозы у пациента возникла фибрилляция предсердий. Этиология сердечной недостаточности была неясна. С помощью 4 доз дигоксина 0.25 мг, введенных внутривенно с интервалами 1.0, 0.5 и 3.5 ч, нормальный синусовый ритм был восстановлен, и пациент вернулся к предыдущему поддерживающему режиму дозирования дигоксина. После повторной фибрилляции (через сутки) две внутривенные дозы дигоксина 0.25 мг восстановили частоту сердечных сокращений, и пациент был переведен на его обычную пероральную поддерживающую дозу. Через два дня ситуация повторилась. Все это время признаки токсичности дигоксина не наблюдались. Пробы крови брались после окончания фазы распределения препарата в организме. Но данные ТЛМ не смогли помочь разобраться в этой клинической ситуации и подобрать пациенту новый эффективный режим дозирования. Оказалось, что концентрация дигоксина в крови пациента была 1.0 нг/мл в период фибрилляции (через 11 ч 20 мин после поддерживающей дозы) и практически такая же 1.0 (через 14 ч после в/в дозы) и 1.2 нг/мл (через 6.5 ч после получения дозы) в различные периоды, относящиеся к нормальному синусовому ритму, т.е. зависимость между уровнем дигоксина в крови и клиническим состоянием не наблюдалась. На этом этапе начался анализ данных этого пациента для подбора ему адекватной терапии на основе ФК/ФД-моделирования.

Клинические показатели этого пациента с помощью пользовательского интерфейса были введены в программу USC*PACK. Двухкамерная популяционная модель поведения дигоксина использовалась для реконструкции этой клинической ситуации и для идентификации индивидуальных значений ФК-параметров. Именно применение двухкамерной модели, расчет и визуализация кривой концентрации в периферической камере сделали имеющиеся данные ТЛМ информативными. На графике (рис. 7.3) видно, что моментам восстановления синусового ритма соответствуют концентрации препарата в периферической камере на уровне 10.0 и 13.0 мкг/кг, а фибрилляция возникала каждый раз на фоне концентраций в перифери-

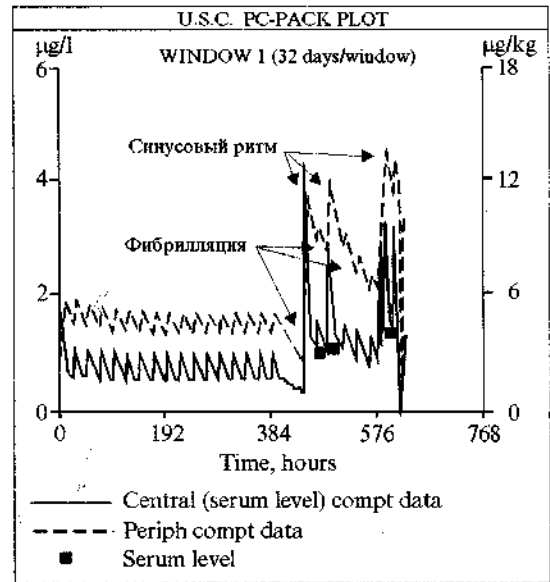


Рис. 7.3. Индивидуальные ФК-профили концентрации дигоксина в центральной (непрерывная линия и левая шкала) и периферической (прерывистая линия и правая шкала для этого препарата, мкг/кг) камерах модели, построенные на основе моделирования по данным ТЛМ (черные квадратики). Периодам времени восстановления синусового ритма соответствует концентрация гликозида в периферической камере модели в диапазоне 10-12 мкг/кг. Нарушение ритма возникало при снижении концентрации в периферической камере модели ниже 10 мкг/кг.

ческой камере модели ниже 10 мкг/кг. В соответствии с этим наблюдением терапевтическая цель была выбрана как пик 11.5 мкг/кг в периферической камере, а соответствующий поддерживающий режим был рассчитан как пероральная доза 0.5 мг дигоксина в сутки, а затем 0.625 мг в следующие сутки и т.д. Моделирование такого режима дозирования с помощью программы USC*PACK позволило прогнозировать концентрации в крови этого пациента в пределах 1.90-0.94 нг/мл, а концентрации в периферической камере — в диапазоне 11.70-8.67 мкг/кг. Как показала практика, такой режим дозирования оказался для этого пациента достаточно эффективным и безопасным.

Этот клинический пример наглядно демонстрирует, что настоящей целью ТЛМ является моделирование поведения препарата в организме каждого пациента и выявление возможной взаимосвязи между индивидуальной ФК-моделью пациента, оцененной по измеренным значениям концентраций, и ФД-ответом пациента. Только так можно наилучшим образом оценить индивидуальную чувствительность пациента и его специфическую потребность в препарате.

Клинический пример 2. Следующий пример демонстрирует возможности предложенного подхода для анализа данных ТЛМ с учетом изменений значений индивидуальных ФК-параметров, например, в результате ФК-взаимодействия препаратов.

Пациентка (72 года, масса тела 40 кг, рост 160 см) была помещена в госпиталь с диагнозом «сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий». Обычное

для нее значение клиренса креатинина $38 \text{ мл/мин/}1.73 \text{ м}^2$ снизилось до 23 в момент госпитализации. Ее обычная поддерживающая пероральная доза дигоксина была 0.25 мг , эту же дозу она получала и в период после госпитализации. Измеренный на этом фоне уровень дигоксина в крови был 1.8 нг/мл .

После неожиданного повышения креатинина в крови до 1.8 мг/дл концентрация дигоксина в крови через 5 дней возросла до 2.5 нг/мл . Несмотря на отсутствие проявлений побочного действия, терапия дигоксином была прервана, и только потому, что уровень концентрации превысил верхнюю границу среднего допустимого диапазона. На следующий день после прекращения терапии уровень дигоксина снизился до 2.0 нг/мл , а затем за следующие сутки до 1.4 нг/мл . В этот период частота сердечных сокращений нормализовалась, а терапия дигоксином была возобновлена с прежней поддерживающей суточной дозой 0.25 мг . Тем не менее был добавлен хинидин. Клиренс креатинина в это время был на уровне $22 \text{ мл/мин/}1.73 \text{ м}^2$. Через 5 дней в ходе ТЛМ концентрация дигоксина в крови была в очередной раз измерена, и определена как 10.0 нг/мл через 2 ч после очередной дозы и 7.6 нг/мл как минимальный уровень перед следующим введением. Однако признаков интоксикации по-прежнему не было замечено.

Несмотря на достаточно сложную историю дозирования дигоксина, все перечисленные события и измерения были введены в программу USC*PACK для последующего анализа. Все имеющиеся данные были условно разделены на два набора, относящиеся к различным периодам: монотерапии дигоксином и комплексной терапии дигоксином и хинидином. Рис. 7.4 визуализирует период монотерапии. Черными квадратами, как обычно, обозначены измерения концентрации дигоксина в крови пациента, непрерывная линия моделирует индивидуальный ФК-профиль, построенный программой по идентифицированным индивидуальным значениям ФК-параметров, а прерывистая — соответствующий профиль концентрации в периферической камере. Здесь заметно постепенное повышение уровня концентрации в обеих камерах модели от дозы к дозе, очевидно, в результате ухудшения почечной функции. Учесть такие изменения параметров процесса элиминации удается с помощью ввода в программу изменяющихся значений концентрации креатинина в крови для оценки на их основе клиренса креатинина. Снижение ФК-профили на конечном участке происходит из-за приостановки терапии дигоксином. График позволяет оценить, до каких уровней снижаются в течение рассматриваемого периода концентрации препарата в обеих камерах. Эти значения концентраций вводятся в программу и используются на следующем этапе анализа в качестве начальных для модели поведения дигоксина в организме этого пациента после добавления хинидина. Второй этап терапии моделируется на основе популяционной модели поведения дигоксина в присутствии хинидина. Модель учитывает ФК-взаимодействие препаратов: уменьшение кажущегося объема распределения дигоксина, снижение значений параметров эли-

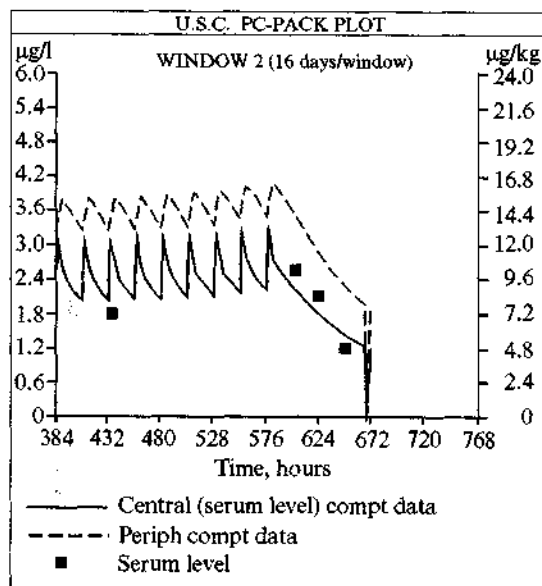


Рис. 7.4. Индивидуальные ФК-профили концентрации дигоксина в центральной (непрерывная линия и левая шкала в нг/мл) и периферической (прерывистая линия и правая шкала для этого препарата в мкг/кг) камерах модели, построенные на основе моделирования по данным ТЛМ. Первый черный квадрат соответствует измерению минимальной концентрации в интервале дозирования непосредственно перед приемом очередной дозы препарата. Пациент получал поддерживающие дозы дигоксина 0.25 мг , изменение почечной функции привело к постепенному росту концентрации в обеих камерах модели. Конечные участки кривых соответствуют прерыванию терапии дигоксином и снижению концентраций.

минации дигоксина, изменение параметров обмена между камерами модели. Рис. 7.5 демонстрирует достаточно хорошее приближение имеющихся данных ТЛМ этого пациента индивидуальной моделью кинетики дигоксина в присутствии хинидина. Моделирование подтвердило, что добавление хинидина к проводимой терапии привело к значительному росту концентрации дигоксина в крови пациента.

Эти два клинических примера демонстрируют лишь некоторые возможности ФК/ФД-моделирования для оптимизации терапии сердечными гликозидами. Эффективность индивидуализации терапии этими препаратами иллюстрируют результаты следующего исследования [273]. Оптимизация терапии проводилась в форме телефонных консультаций с использованием разработанной под руководством проф. Р.Джеллиффа компьютерной программы, позволяющей рассчитать пациенту режим дозирования одним из сердечных гликозидов с учетом массы тела пациента, его возраста, пола, почечной функции, прошлой гликозидотерапии. Таким образом, индивидуализация основывалась даже не на данных ТЛМ (который не был в то время доступной для клиники процедурой), а только на разработанных регрессионных соотношениях между присутствием в организме препарата и получаемыми дозами (в пересчете на определенный сердечный гликозид и способ его введения), массой тела, а также

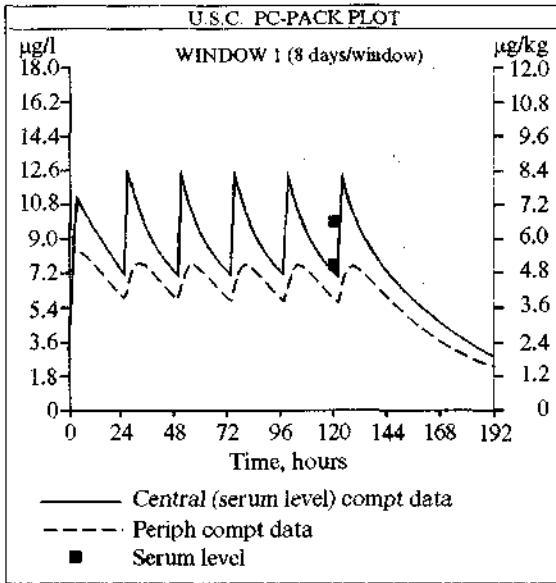


Рис. 7.5. Индивидуальные ФК-профили концентрации дигоксина в центральной (непрерывная линия и левая шкала, нг/мл) и периферической (прерывистая линия и правая шкала для этого препарата, мкг/кг) камерах модели, построенные на основе моделирования по данным ТЛМ. Терапия дигоксином была возобновлена с теми же поддерживающими дозами 0.25 мг, одновременно был добавлен хинидин.

почечной функцией. На основе информации о пациенте программа оценивала индивидуальную скорость экскреции гликозида с учетом почечной функции и вычисляла общее количество препарата, а также его концентрацию в мкг/кг массы тела, в организме пациента, относящиеся к прошлой терапии и к настоящему моменту. Это позволяло врачу соотнести оценки уровней препарата с клиническим состоянием паци-

ента в соответствующие периоды лечения для выбора подходящей индивидуальной терапевтической цели. Далее с помощью программы рассчитывался оптимальный режим дозирования гликозида для достижения этой терапевтической цели. Полученные в ходе исследования данные о безопасности гликозидотерапии сравнивались с помощью критерия χ^2 для нескольких групп пациентов: первая группа из 84 пациентов, режим дозирования которым назначался врачом (интуитивно назначенная терапия), затем 82 пациентам первой группы предыдущий интуитивный режим дозирования был скорректирован с помощью программы (группа А), еще одна группа включала 25 пациентов, терапия сердечными гликозидами которым назначалась впервые, а режим дозирования сразу рассчитывался программой (группа Б). Продолжительность наблюдений для групп составляла в среднем соответственно 74.2 дня (от 6 ч до 4 лет), что можно выразить условно для последующего сравнения как 18 пациентов на год терапии; 92.7 дней (от 1 дня до 2.84 лет), что соответствует 23 пациентам в год, и 57.7 дней — 4 пациента на год терапии. Почечная функция пациентов группы интуитивной терапии и группы А ранжировалась от нормальной до значительно сниженной при тяжелой почечной недостаточности. Группа Б пациентов, не получавших ранее сердечные гликозиды, была включена в исследование, чтобы исключить возможность ошибочной интерпретации снижения частоты и тяжести побочных эффектов в группе А как результата простого уменьшения дозы и соответствующего падения концентрации препарата в организме пациента. Сравнительные результаты исследования приведены в табл. 7.1 и 7.2.

Представленные таблицы демонстрируют, что даже такая оптимизация гликозидотерапии дает заметное снижение частоты и тяжести проявлений побочного действия при корректировке проводимой тера-

Таблица 7.1. Результаты сравнительного анализа безопасности интуитивного выбора режима дозирования сердечных гликозидов и индивидуализации гликозидотерапии на основе ФК/ФД-модели

Группа	Число обращений	Число пациентов	Число проявлений побочного действия	% проявлений побочного действия	Число летальных исходов	Средняя концентрация, мкг/кг	Достоверность сравнений, p
Интуитивная терапия	90	84	31	36	2	18	—
Группа А	88	82	11	12	1	14	<0.001
Группа Б	25	25	1	4	0	10	<0.01

Таблица 7.2. Проявления побочного действия в сравниваемых группах (случаев у пациента в год)

Группа	Средний уровень гликозида, мкг/кг массы тела	Все проявления	Аритмии	Тяжелые аритмии
Интуитивная терапия	18.4	1.77	1.33	0.72
Группа А	14.6	0.49*	0.35*	0.26
Группа Б	9.9	0.25**	0.25**	0.25

Примечание. * $p < 0.001$, ** $p < 0.05$ по сравнению с показателями группы интуитивной терапии

нии (группа А), но еще более значительные результаты достигаются, если терапия сразу планируется с учетом ФК и индивидуальных показателей пациента. Интересно, что более детальный анализ различных проявлений побочных эффектов в группе интуитивной терапии позволил сделать вывод об увеличении частоты таких проявлений со снижением клиренса креатинина, т.е. с ухудшением почечной функции. Такая зависимость не наблюдалась у пациентов группы А. Можно сделать вывод, что индивидуализация терапии с учетом изменений клиренса креатинина у пациента позволяет повысить безопасность проводимой гликозидотерапии. Изучение соотношения между уровнем препарата в организме, соответствующей оценкой концентрации в крови и побочными эффектами подтвердило заключение, что уровень гликозидов порядка 10 мкг/кг массы тела, приблизительно соответствующий средней концентрации дигоксина в крови около 1.4 нг/мл, ассоциируется с достаточно высокой вероятностью достижения положительного эффекта от проводимой гликозидотерапии и с достаточно низкой вероятностью побочного действия. Более высокие значения концентрации гликозидов в организме могут потребоваться для пациентов с фибрилляцией предсердий.

7.2. Индивидуализация дозирования противосудорожных препаратов на основе популяционного моделирования

7.2.1. Общие положения

По некоторым оценкам около 50 млн людей во всем мире страдают эпилепсией [383]. Целью противосудорожной терапии эпилепсии является уменьшение частоты и тяжести припадков без побочных эффектов, что для значительного числа пациентов, страдающих эпилепсией, остается недостижимым [92]. Последние исследования среди взрослых и подростков с впервые диагностированной эпилепсией, демонстрируют, что только у 60% пациентов удается достичь положительных результатов с помощью монотерапии ПП первого или второго выбора [315]. Еще у сравнительно небольшого числа пациентов рациональная политерапия приводила к положительному результату. Однако более чем у трети пациентов приступы продолжались, несмотря на проводимую терапию. Среди множества причин важной является не только неправильный выбор ПП, но и назначение неоптимальной схемы дозирования.

Начало современной противосудорожной фармакотерапии было положено в 1857 г. с открытием и последующим широким внедрением в клиническую практику бромидов. Последующий клинический опыт фармакотерапии эпилепсии, по мнению авторов [214], можно условно разделить на три периода: до ТЛМ (1857-1960 гг.), внедрение ТЛМ в клиническую практику (1970-1990 гг.), современный этап развития ТЛМ. Еще до применения ТЛМ отмечалось, что фиксированные дозы ПП могут быть эффективны у одного

пациента и неэффективны у другого. В эти годы терапевтические режимы для основных ПП устанавливались эмпирически, по анализу ЭЭГ и субъективному описанию пациентом своего состояния и эффекта от проводимой терапии. В случае неэффективности монотерапии средними дозами ПП пациенту назначались дополнительно последовательно второй, третий и т.д. ПП. Если на каком-то этапе терапии у пациента появлялись побочные эффекты, доза последнего добавленного препарата уменьшалась или он исключался из состава политерапии. Этот процесс повторялся многократно, при этом политерапия двумя или тремя препаратами была общей практикой. Невозможность индивидуального учета взаимовлияния ПП при их совместном применении приводила к непредсказуемым последствиям.

Многие ученые и врачи, чьи профессиональные интересы были связаны с клинической фармакологией противосудорожных препаратов, неоднократно подчеркивали, что появившаяся с развитием методик измерения концентраций препарата в крови возможность проведения терапевтического мониторинга в клинической практике привела к успеху в лечении эпилепсии, сравнимому с применением новых ПП [52].

В 90-е годы появились новые ПП (ламотриджин, тиагабин, топирамат, габапентин, фелбамат и др.), которые существенно отличались по многим параметрам от применявшихся ранее. Для большинства из них зависимость фармакологического эффекта от концентрации препарата в плазме не может быть линейной в терапевтическом диапазоне концентраций [430]. Новые ПП обычно мало влияют на процесс метаболизма других ПП (за исключением фелбамата) при политерапии [287,405], что снижает риск проявления побочного действия [403]. ФК-поведение практически всех новых ПП в организме может быть формализовано в рамках линейной кинетики первого порядка, кроме процесса всасывания габапентина [403, 405]. Новые ПП имеют значительно большие величины терапевтических индексов. Появилось мнение, что такие характеристики новых ПП снижают значимость ТЛМ в процессе оптимизации противосудорожной терапии [402]. Тем не менее ТЛМ не утратил своей важной роли в индивидуализации дозирования многих по-прежнему широко применяемых «старых» ПП, а появление новых противосудорожных препаратов диктует лишь необходимость пересмотра его функции в соответствии с современными возможностями фармакотерапии эпилепсии [214].

Большое значение в фармакотерапии эпилепсии мониторинг приобрел в связи с тем, что для большинства так называемых «старых» ПП (карбамазепин, вальпроат, фенитоин, фенобарбитал) были выявлены значимые корреляции между желаемым и побочным эффектами с уровнями препарата в крови пациентов. Одновременно с этим практически все исследователи отмечали наличие значительных вариаций между соотношениями «получаемая доза—уровень препарата в крови» у различных пациентов. Значимая межличностная ФК-вариабельность объясняется различными причинами, в том числе генетическим поли-

морфизмом, взаимовлиянием препаратов, физиологическими и патологическими факторами. Кроме того, наблюдается значимый межиндивидуальный разброс ФД-реакций, соответствующих одному и тому же уровню препарата [402]. Все это говорит в пользу индивидуализации фармакотерапии «старыми» ПП по данным ТЛМ.

Более 40 лет назад F. Buchthal и соавт. [99] впервые представили работу, в которой изучалось соотношение между уровнем концентрации фенитоина в крови пациентов и эффективностью лечения пациентов при генерализованной эпилепсии. Впоследствии концепция терапевтических рамок для различных ПП получила дальнейшее развитие. Проведение большого числа клинических исследований ПП позволило подтвердить наличие зависимости между положительным и побочными эффектами, с одной стороны, и концентрациями препарата в крови — с другой. Так были определены средние терапевтические диапазоны концентраций для многих ПП. Совершенствующися способом измерения концентраций ПП в крови являлись базой для развития этого подхода [71,122,181,208,214,348,543].

Использование концепции терапевтических границ во многих случаях помогает врачу повысить эффективность фармакотерапии и избежать побочных эффектов. Однако одновременно с широким внедрением в клиническую практику этого метода, все чаще стали появляться предостережения от догматического использования этого метода. По мнению многих авторов, не существует терапевтических рамок, одинаковых для всех пациентов, слишком широк диапазон индивидуальных реакций на получаемые ПП [17,52,71,122,214]. Опубликовано большое число работ, свидетельствующих, что у многих пациентов эффект достигался и при концентрациях, выходящих как за нижнюю, так и за верхнюю границы терапевтического коридора [28,52,54,71,122,510].

Аналогичная картина наблюдалась и в отношении проявления побочных эффектов. В различных работах описывались случаи их появления и в пределах терапевтического коридора [17,99,122,193,357]. Некоторые авторы констатировали появление побочных эффектов при концентрациях в крови меньших, чем нижняя граница, однако достаточно часто побочного действия не было и при относительно высоких концентрациях. Отсутствие единого мнения у различных авторов в отношении зависимости появления побочных эффектов от концентрации препарата в крови, вероятно, связано не только с межиндивидуальной вариабельностью, но и с тем, что не все побочные эффекты являются дозозависимыми. Кроме того, побочные эффекты могут вызываться в отдельных случаях не самим препаратом, а его активными метаболитами, как, например, в случае карбамазепина [396].

Постепенно в литературе все чаще стали появляться выводы в пользу проведения мониторинга и индивидуализации дозирования ПП на основе данных клинической ФК, а терапевтические рамки предлагалось рассматривать только как общие рекоменда-

ции [52,71,122,214]. Вообще индивидуализация дозирования на основе мониторинга необходима в ситуациях, которые в полной мере относятся и к терапии «старыми» противосудорожными препаратами [6,7,9,14], когда:

- ♦ существует значительная межиндивидуальная вариация ФК-параметров, приводящая к существенным различиям уровня стационарных концентраций препарата в крови различных пациентов (это особенно важно для детей, имеющих существенные различия в массе тела и скорости биотрансформации);

- ♦ обнаруживается нелинейность кинетики лекарственного препарата: например, дозозависимое поведение, проявляющееся в нелинейном соотношении между дозой и уровнем препарата в крови в пределах терапевтических концентраций (например, в случае фенитоина) или зависимость кинетики от времени, когда ФК-параметры меняются при постоянном дозировании по сравнению с однократной дозой (случай карбамазепина);

- ♦ препарат имеет низкое значение терапевтического индекса;

- ♦ выбор терапии осуществляется для лечения специальных групп пациентов (беременных женщин, пожилых пациентов, новорожденных, детей и т.д.), у которых ФК-параметры существенно отличаются от обычных принятых средних значений;

- ♦ пациент страдает болезнью ЖКТ, печени или почек, влияющей на фармакокинетику, особенно на процессы абсорбции, метаболизма или экскреции;

- ♦ необходимо учесть ФК-взаимовлияние препаратов при комбинированной терапии;

- ♦ необходимо проверить комплайнс.

При лечении эпилепсии часто требуется длительная, а иногда и пожизненная лекарственная терапия. Проведение мониторинга может помочь в выборе оптимального режима дозирования, избежать возникновения побочных эффектов, своевременно корректировать терапию. Существует большое количество статей и книг, касающихся клинической ФК и ТЛМ ПП, подробно их обзор приведен в [14]. Тем не менее опубликовано достаточно ограниченное число работ, посвященных описанию проведенных рандомизированных клинических исследований для разработки оптимальных режимов дозирования или оптимальных схем титрования ПП. Даже если возможность гибкой схемы дозирования была предусмотрена протоколом клинического исследования, продолжительность наблюдений часто оказывалась недостаточной для идентификации индивидуального оптимального режима дозирования [406]. Хотя и разработаны рекомендации, которые могут помочь при принятии решений по подбору оптимальной противосудорожной терапии [406], консенсус в этой области по-прежнему отсутствует. Однако большинством специалистов признаются основные положения, касающиеся роли ТЛМ «старых» ПП [214]. Практика показывает, что ТЛМ этих препаратов может помочь в следующих клинических ситуациях. Если врачу при лечении пациента удается достичь желаемой цели (улучшить качество жизни, снизить частоту и тяжесть припадков, избежав прояв-

лений побочных эффектов), необходимо оценить значения концентрации препарата в крови данного пациента, соответствующие достигнутому успеху (baseline-уровень). Позднее, в случае ухудшения состояния пациента, повторное проведение процедуры ТЛМ и сравнение ее результатов с предыдущими, вероятно, поможет установить причину таких нежелательных изменений.

ТЛМ также позволяет выявить пациентов с экстремально низкими или высокими значениями скоростей метаболизма. Если отсутствуют ожидаемые положительные результаты, не наблюдаются побочные эффекты, есть уверенность в комплаинсе, а измеренные уровни препарата в крови существенно ниже средних, то можно предположить, что этот пациент является быстрым метаболайзером. Без проведения ТЛМ может потребоваться длительный период времени для подбора этому пациенту подходящего режима дозирования, в то время как индивидуальные значения констант скоростей метаболизма могут быть идентифицированы на основе математического моделирования по данным ТЛМ.

Частым явлением при проведении продолжительной терапии является нерегулярный прием пациентом лекарств. Это приводит к непредсказуемому снижению концентрации препарата в крови, что уменьшает эффективность проводимой терапии. ТЛМ и математическое моделирование могут помочь и в проверке комплаинса. Если уровни препарата в крови пациента ниже, чем прогнозируются в соответствии с его ФК-параметрами и предписанным режимом дозирования, скорее всего это связано с нарушениями в приеме препарата. Измерение уровня препарата в крови до и через несколько часов после очередного приема известной дозы препарата позволяет достаточно точно оценить значение индивидуальных ФК-параметров, а реконструкция профиля концентрации для назначавшейся ранее терапии — проверить соблюдение режима дозирования.

На основе ТЛМ можно выявить изменения значений ФК-параметров пациента вследствие физиологических причин, например у детей в период роста, у пожилых пациентов, вследствие болезней, меняющих ФК, а также вследствие перехода с одних лекарственных форм препарата на другие или замене оригинального препарата на препарат-генерик. В свою очередь эти изменения индивидуальных ФК-параметров приводят к изменениям концентрации препарата в крови, что влияет на эффективность фармакотерапии. Все эти вопросы будут рассмотрены нами подробнее в соответствующих разделах.

Итак, если у пациента на первом этапе терапии при титровании доз эффект отсутствует, ТЛМ может помочь в выборе дальнейшей стратегии лечения. Если при этом уровень препарата в крови уже превышает границы терапевтического диапазона и наблюдаются побочные эффекты, скорее всего, имеет смысл подумать о замене препарата. Если значения концентрации ближе к нижней границе допустимого коридора, отсутствуют признаки токсичности и есть уверенность в регулярности приема препарата, то можно пойти на

дальнейшее увеличение дозы. А оптимальный режим дозирования ПП может быть рассчитан на основе ФК/ФД-моделирования. Такая стратегия во многих случаях позволяет индивидуально подобрать эффективную монотерапию.

Несмотря на огромное значение мониторинга при проведении противосудорожной фармакотерапии, необходимо обратить внимание и на имеющиеся ограничения этого метода. В клинической практике встречаются и случаи резистентности к проводимой терапии, при которых терапевтический мониторинг оказывается бессильным. Кроме того, проведение ТЛМ — достаточно дорогостоящая процедура. Экономические соображения требуют внимательного отношения к выбору наиболее информативных моментов времени взятия проб крови для минимизации числа таких измерений, к тщательному ведению документации.

Роль процедуры ТЛМ и практические рекомендации по ее проведению в случае терапии карбамазепинами, вальпроатами, фенитоином и фенobarбиталом будут рассмотрены нами в соответствующих разделах.

Можно сказать, что, несмотря на появление новых ПП, роль ТЛМ в проведении противосудорожной терапии нельзя недооценивать. ТЛМ по-прежнему во многих клинических случаях позволяет повысить ее эффективность и снизить вероятность побочных эффектов.

Обоснование необходимости и возможности использования данных ТЛМ для индивидуализации дозирования противосудорожных препаратов. Важность решения задачи индивидуализации дозирования ПП (например, карбамазепина) иллюстрирует рис. 7.6, на котором схематично изображена реально возникающая ситуация: несколько пациентов имели сходные режимы дозирования, средняя доза карбамазепина

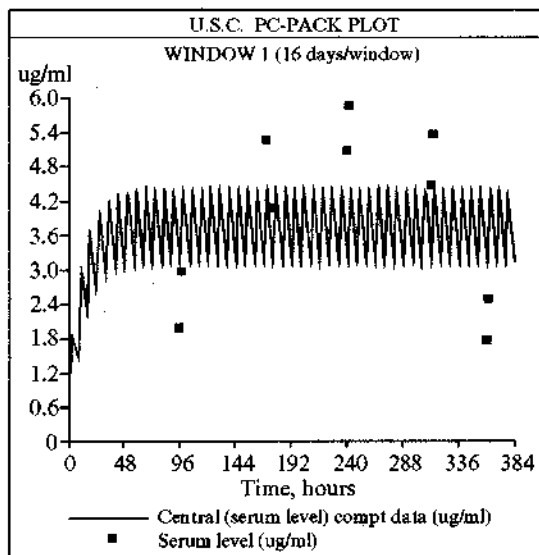


Рис. 7.6. Сравнение «среднего» ФК-профиля «среднего» пациента для обычного режима дозирования карбамазепина (8,6 мг/кг в сут) с измеренными уровнями препарата в крови реальных пациентов при получении ими сходных режимов дозирования (мг/кг).

(CBZ) составляла 8.6 мг/кг в сутки. ФК-кривая моделирует такой режим дозирования у «среднего» пациента на основании популяционных оценок. Однако на рисунке хорошо видно, что реально измеренные уровни препарата в сыворотке крови у различных пациентов (темные квадратики) существенно отличаются от прогнозируемых средних значений и варьируются в диапазоне от 18 до 6 мг/л.

Оптимизация противоэпилептической фармакотерапии на основе сопоставления данных об индивидуальной ФК и ФД позволяет в ряде случаев подобрать пациенту эффективную фармакотерапию.

Приведем **клинический пример**. 15-летняя пациентка получала CBZ-монотерапию в течение нескольких месяцев. Режим дозирования 300 мг трижды в сутки не давал эффекта, и припадки продолжались. Изменение режима дозирования на 400-300-400 мг в день привело к заметному их урежению и улучшению состояния. Через несколько месяцев из-за изменения режима дня и непредусмотренного увеличения интервала дозирования между вечерним и утренним приемом препарата приступы снова появились (утром, в определенное время). На этом этапе была проведена процедура ТЛМ и по полученным измерениям были оценены индивидуальные ФК-параметры. Моделирование позволило реконструировать ситуацию. На последнем этапе терапии время утренних припадков соотносилось с концентрацией препарата в крови ниже 9 мг/л (рис. 7.7). В течение предыдущего успешного периода терапии концентрация препарата в крови не опускалась ниже этого критического уровня (рис. 7.8). А при получении неэффективного режима 300 мг трижды в сутки уровень препарата все время коле-

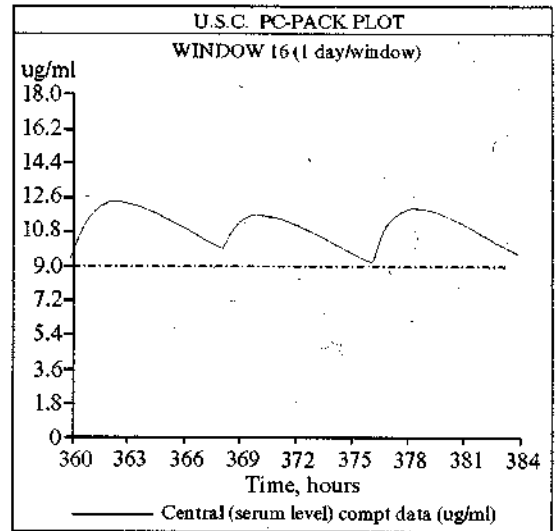


Рис. 7.8. ФК-профиль при получении пациентом эффективной терапии 400-300-400 мг карбамазепина в сут с интервалом дозирования порядка 8 ч. Расчеты были проведены и кривые построены с помощью программы USC*PACK.

бался вокруг критического. Сопоставление данных ФК с клиническими наблюдениями позволило с помощью программы USC*PACK рассчитать оптимальный режим дозирования как 400 мг трижды в сутки. Надо обратить внимание, что сами по себе измеренные уровни препарата в крови были достаточно высокие (порядка 8.3-11.0 мг/л) с точки зрения среднего терапевтического диапазона концентраций для карбамазепина (3-12 мг/л). Поэтому без проведения необходимых расчетов терапия, как неэффективная, была бы, скорее всего, заменена на политерапию. Однако увеличение суточной дозы всего на 100 мг и соблюдение интервалов дозирования в пределах 8 ч позволили, как показало последующее наблюдение, подобрать эффективную монотерапию.

Если известно, что побочное действие проявляется, например, через определенный промежуток времени после очередного приема препарата, — задача может решаться аналогично. Математическое моделирование позволяет построить полный индивидуальный ФК-профиль по данным ТЛМ пациента и определить уровни препарата в крови, возможно, вызывающие дозозависимые побочные эффекты. Выбор подходящей индивидуальной терапевтической цели и расчет соответствующего режима дозирования для оптимального ее достижения позволит поддерживать концентрацию препарата в крови пациента в желаемом терапевтическом диапазоне.

Для обоснования необходимости и возможности оптимизации фармакотерапии по данным мониторинга, а также для анализа точности прогноза на основе популяционной ФК модели и определенной стратегии ТЛМ можно применять следующие процедуры.

Обоснование необходимости индивидуализации. Анализируются соотношения между уровнями препарата в крови и получаемой дозой в популяции в це-

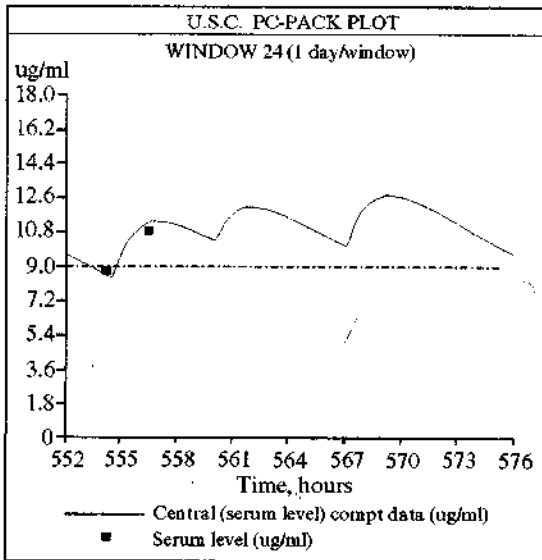


Рис. 7.7. ФК-профиль при получении пациентом терапии 400-300-400 мг карбамазепина в сутки с интервалами дозирования 5.5, 7.0 и 11.5 ч. Черными квадратиками отмечены результаты ТЛМ. Горизонтальная линия показывает критический уровень препарата в крови, концентрация ниже которого соответствовала появлению припадков у пациента.

лом (межиндивидуальная вариабельность). Если при исследовании последней отсутствует или выявляется слабая корреляция между полученной дозой препарата и создаваемым уровнем препарата в крови, значит, на основе среднего регрессионного соотношения «доза—концентрация» невозможно однозначно предсказать концентрацию препарата в крови пациента по вводимой дозе. В таком случае для правильного подбора режима дозирования, скорее всего, потребуется его индивидуализация на основе ТЛМ. Кроме того, визуальный анализ зависимости «доза—концентрация в крови» (мг/кг/сут) для всей популяции позволяет оценить, какие дозы и у какой части популяции приводили к субтерапевтическим концентрациям, у какой — к концентрациям, превышающим верхнюю границу среднего диапазона, а также — были ли назначаемые дозы в пределах рекомендованного для данного препарата диапазона. Для всех анализируемых нами ПП была выявлена значительная межличностная вариабельность ФК-реакций на проводимую противосудорожную терапию, получение одной и той же суточной дозы ПП в расчете на килограмм массы тела пациента приводило к 5-10-кратным различиям в уровнях создаваемых сывороточных концентраций. Обычно в популяции присутствовали пациенты и с субтерапевтическими концентрациями, и с концентрациями, относящимися к зоне побочного действия. Причем они могли быть достигнуты у различных пациентов с помощью приблизительно одинаковых суточных доз ПП.

Обоснование возможности прогноза на основе линейной ФК-модели. Анализируются соотношения между уровнями препарата в крови и получаемой дозой у конкретного пациента (интраиндивидуальная вариабельность). Исследование реакций индивидуума на различные дозы препарата стало возможно благодаря тому, что популяции включали пациентов, уровни препаратов в крови которых измерялись в различные периоды терапии на фоне получения различных доз. Если такой анализ не дает статистически достоверных различий между индивидуальными значениями отношений уровня препарата в крови к соответствующей дозе (в расчете: суточная доза на килограмм массы тела) в разные периоды терапии, это означает наличие (для пациента в отличие от популяции в целом) линейной связи между дозой и концентрацией препарата в крови. Тогда определив индивидуальные значения ФК-параметров пациента, мы можем достаточно точно прогнозировать на основе линейной камерной ФК-модели концентрацию препарата в крови этого пациента при получении им других доз препарата. Тесная интраиндивидуальная корреляция между дозой препарата и соответствующим его уровнем в крови была выявлена практически у всех пациентов, постоянно получавших карбамазепин, вальпроат, фенобарбитал и многократно проходивших процедуру ТЛМ.

Анализ точности прогноза. При расчете популяционной модели с помощью программы NPEM информация о точности аппроксимации измерений выбранной моделью также предоставляется пользовате-

лю в виде числовых показателей и графиков регрессионной зависимости между рассчитанными по модели и измеренными значениями концентрации для популяции в целом. Однако такой анализ свидетельствует только о качестве описания имеющихся данных моделью и не говорит о точности прогноза на основе этой модели и данных ТЛМ будущих уровней препарата в крови у пациентов при изменении режимов дозирования.

Для проверки «способности» наших популяционных моделей предсказывать по данным ТЛМ уровни препарата в крови при планируемой терапии мы предложили следующую процедуру. В ходе опытной эксплуатации корректировка режима дозирования проводилась, как и раньше, врачом без учета результатов моделирования. Параллельно по этим же данным ТЛМ мы рассчитывали индивидуальные значения ФК-параметров на основе популяционного подхода и прогнозировали уровни препарата в крови, которые должен создавать назначенный врачом режим дозирования. При повторном проведении процедуры ТЛМ у пациента на фоне нового режима дозирования измеренные уровни препарата в крови сравнивались с предсказанными по индивидуальной ФК-модели.

Таким образом, у пациентов с несколькими результатами ТЛМ на фоне получения различных режимов дозирования мы использовали первую пару замеров (по стратегии «пик—спад») для расчета индивидуальных значений ФК-параметров пациента на основе популяционной модели, а последующие пары замеров — для сравнения с уровнями, предсказанными с помощью этой индивидуальной модели. Анализ графика ошибки прогноза, рассчитываемой как разность между наблюдаемым и предсказанным по модели значениями, позволяет оценить адекватность разработанной модели. Вопросы анализа остатков (разностей) в случае применения регрессионной модели подробно обсуждались в [27]. Если эти разности имеют приближенно нормальное распределение с нулевым математическим ожиданием, значит наша модель «ошибается» равномерно, и не дает систематической недооценки переоценки прогнозируемого значения (проверяется по парному критерию Стьюдента и критерию χ^2). Это свидетельствует в пользу адекватности предложенной модели. Кроме того, график зависимости таких разностей от соответствующих значений концентрации должен демонстрировать полное отсутствие всякой зависимости. В противном случае модель неадекватна.

В качестве показателей точности прогноза изменения концентрации препарата в крови в ответ на изменение режима дозирования могут служить следующие показатели.

Первый показатель оценивает среднюю относительную ошибку (средний относительный остаток) прогноза:

$$ME = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n \frac{Y_i - Z_i}{Y_i},$$

где Y_i — наблюдаемые значения показателя, Z_i — соответствующие значения показателя, предсказанные по модели, n — число измерений.

Второй показатель оценивает среднее значение модуля относительной ошибки (т.е. не учитывается знак остатка) и вычисляется по формуле:

$$MAE = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n \frac{|Y_i - Z_i|}{Y_i}$$

Таким образом, второй показатель не учитывает знак отклонения остатка от нулевого значения.

По обычным формулам можно вычислить также среднее квадратичное отклонение соответственно для обычных относительных остатков и для значений их модулей. Умножив полученные средние показатели ошибки (*ME* и *MAE*) и их средние квадратичные отклонения на 100%, можем записать результаты анализа точности модели в виде: среднее значение показателя ошибки приближения, выраженное в процентах, \pm среднее квадратичное отклонение показателя ошибки, выраженное в процентах.

По результатам проведенного статистического анализа был сделан вывод, что при использовании байесовского подхода и популяционного моделирования изменение уровня рассмотренных нами ПП в крови пациента в ответ на изменение терапии может быть достаточно хорошо предсказано даже по двум измерениям уровня препарата в крови этого пациента (стратегия «пик—спад»). Для повышения точности такого предсказания необходимо наличие более двух измерений уровней препарата в крови пациента в различные моменты времени (желательно D-оптимальные).

Процедура проведения мониторинга. По мнению различных авторов [52,71,122,183], существует два абсолютных показателя к проведению мониторинга ПП: отсутствие положительного эффекта при регулярном получении пациентом средних и высоких доз препарата; клинические проявления побочных эффектов. Кроме того, терапевтический лекарственный мониторинг и индивидуализация дозирования на основе полученных ФК-данных могут оказаться полезными в следующих ситуациях:

- ♦ трудноурабельные формы эпилепсии — для подбора индивидуальной терапии, лучше монотерапии;
- ♦ при достижении ремиссии — для установления соответствующего этому положительному результату индивидуальных терапевтических уровней ПП в крови;
- ♦ начальный этап терапии карбамазепинами — для учета процесса аутоиндукции;
- ♦ коррективная терапия фенитоином — для учета нелинейности его поведения в организме;
- ♦ перевод пациента с одного ПП на другой или с одной лекарственной формы ПП на другую — для учета различий в ФК;
- ♦ добавление противосудорожного препарата к проводимой терапии или отмена одного из препаратов политерапии — для учета их ФК-взаимовлияния;
- ♦ отсутствие положительного эффекта и проявлений побочных эффектов на фоне достаточно высоких значений концентрации препарата в крови — для решения вопроса о дальнейшем повышении дозы получаемого ПП;
- ♦ появление припадков или проявлений побочного действия в определенные моменты времени в те-

чение суток — для определения возможной связи моделируемого диапазона концентраций в этот период времени с клиническими ФД-данными и корректировки терапии;

- ♦ дозирование препарата один раз в сутки на ночь и проведение процедуры ТЛМ утром (не является ни минимальной, ни максимальной концентрацией) — для расчета полной кривой концентраций в течение суток;

- ♦ дозирование препарата в течение суток неравными дозами с неравными интервалами дозирования — для оценки реальных колебаний концентрации ПП;

- ♦ возможность нерегулярного приема препарата — для оценки комплайнса;

- ♦ первый визит к врачу (при получении ранее противосудорожной терапии) для определения имеющегося уровня препарата в крови (начальное условие для последующего моделирования);

- ♦ рутинное исследование 1–2 раза в год после достижения положительных результатов от проводимой терапии (более часто — для детей, получающих фенитоин в связи с риском кумуляции препарата) для отслеживания изменений значений ФК-параметров во времени;

- ♦ период беременности;

- ♦ пожилые пациенты;

- ♦ при решении вопроса о прерывании противосудорожной терапии.

ТЛМ будет давать дополнительный положительный эффект при проведении противосудорожной фармакотерапии лишь в том случае, если он проводится грамотно. Это означает не только правильное определение концентрации препарата в плазме, не только правильный выбор моментов времени взятия проб крови, не только применение адекватных методов расчетов необходимых доз препарата для достижения желаемого уровня препарата в крови, но тщательное ведение документации, сохранения всех данных об индивидуальных реакциях пациента на проводимую терапию. Документироваться должна следующая информация:

- ♦ о проводимой терапии до индивидуализации;

- ♦ схема дозирования при любом назначении или отмене препарата и соответствующие значения измерений уровня препаратов в крови (если имеются), значения ФД-показателей на фоне различных схем дозирования;

- ♦ наличие и моменты времени субъективных и объективных проявлений побочных эффектов.

Корректировка противосудорожной терапии и выбор индивидуального терапевтического коридора для данного пациента должны проводиться на основе анализа всей этой клинической информации. Кроме того, важным вопросом является выбор индивидуальной терапевтической цели. Исследования показали [406], что часто врачи, стараясь избежать побочных эффектов, назначают так называемые стандартные дозы ПП. Неадекватный режим дозирования является одной из важных причин отсутствия положительного эффекта от проводимой противосудорожной мо-

нотерапии и последующего назначения комбинированной терапии пациенту [404]. Индивидуализация режимов дозирования фенитоина у 31 пациента с генерализованными тонико-клоническими припадками, которая привела к повышению в среднем концентраций препарата в крови от 6.1 до 15 мг/л, позволила снизить в среднем частоту припадков с 5.8 до 1.6 в год [346]. Для большинства пациентов применимо одно из основных правил фармакотерапии эпилепсии: лечение начинается с небольшой дозы ПП с постепенным увеличением ее до прекращения припадков или появления признаков побочного действия. Такая тактика (если с клинической точки зрения задержка во времени появления положительного эффекта допустима), во многих случаях позволяет подобрать пациенту минимальную эффективную дозу индивидуально и избежать серьезных побочных эффектов. Не только индивидуальная чувствительность, но и тип эпилептических припадков, их частота и тяжесть, стадия заболевания и т.п. могут влиять на конкретное значение этой минимальной эффективной дозы [406]. Многие клиницисты задавались вопросом: а надо ли увеличивать дозы и, соответственно, повышать уровень препарата в крови пациента до среднего терапевтического коридора, если пациент достаточно хорошо себя чувствует и при субтерапевтических уровнях? Считается [208], что увеличение доз ПП в такой ситуации не дает дополнительного положительного результата, а может только вызвать появление побочных эффектов. В некоторых случаях врачами может быть принято решение о назначении так называемой более агрессивной терапии. Если при получении достаточно высоких доз ПП, уверенности в комплайнсе, высоких уровнях препарата в крови (ТЛМ) желаемый эффект не достигается, то уточняется диагноз (тип припадков, форма эпилепсии) и соответствующий выбор ПП [404].

Данные об изучаемых ПП и популяциях пациентов.

Все измерения концентрации ПП, использованные в этой работе, были получены с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в лаборатории клинической фармакокинетики кафедры клинической фармакологии РГМУ в ходе рутинно проводимой процедуры ТЛМ (обычно по стратегии «пик—спад»). С помощью методов и подходов популяционного моделирования были ретроспективно проанализированы результаты мониторинга индивидуальной ФК основных ПП при монотерапии, а также некоторых их сочетаний при комбинированной терапии для различных возрастных групп больных эпилепсией. Всего была исследована информация о 1500 различных пациентах, получавших противосудорожную терапию под контролем ТЛМ. На основе данных ТЛМ была оценена ФК таких часто назначаемых ПП, как карбамазепины (тергетол «Novartis»), финлепсин, финлепсин-ретард «ASTA MEDICA»), фенобарбитал, фенитоин (дифенин) и вальпроаты (депакин и депакин-хрон «Sanofi-syntelabo»). По возрастным признакам популяции были сформированы: 1) из взрослых пациентов (25-30 лет); 2) из детей (2-14 лет). У всех пациентов была относительно нормаль-

ная масса тела, были исключены заболевания печени. Все пациенты получали противосудорожную терапию в течение достаточно длительного времени, и, в терминах ФК, находились в стационарном состоянии.

В следующих разделах мы приведем полученные результаты ФК-моделирования для основных широко применяемых в настоящее время ПП и их различных лекарственных форм: карбамазепина, вальпроатов, фенобарбитала и фенитоина.

7.2.2. Популяционное моделирование фармакокинетики карбамазепинов

Карбамазепин. Фармакокинетика. Данные литературы

Всасывание. Концентрация в крови. Обычно биодоступность таблетированной формы карбамазепина (CBZ) оценивается как 75-85% [301,490]. Однако скорость абсорбции карбамазепина достаточно низкая, и процесс абсорбции характеризуется высокой степенью вариабельности [490]. $T_{1/2}$ для процесса абсорбции составляло у здоровых добровольцев 2.3 ± 1.1 ч [373,410]. Карбамазепин плохо растворим в воде, и это приводит к тому, что скорость всасывания в основном зависит от скорости растворения препарата [330]. Проведение измерений абсолютной биодоступности карбамазепина невозможно, поскольку он запрещен для внутривенного введения людям, и в литературе полностью отсутствуют подобные данные. Можно лишь анализировать результаты экспериментов над лабораторными животными. Поэтому возникают затруднения с точной оценкой параметров процесса абсорбции. В такой ситуации особую значимость приобретают данные об относительной биодоступности таблетированной формы препарата по сравнению с приемом препарата в виде раствора, влияния приема пищи на скорость и степень всасывания.

Карбамазепин намного быстрее абсорбируется из раствора, при этом средняя биодоступность составляет около 95.9%. В основном у пациентов максимальная скорость абсорбции приходится на первые полчаса, но у некоторых пациентов процесс всасывания может длиться около 6 ч. По мнению авторов, такая пролонгированная абсорбция может быть объяснена плохой растворимостью карбамазепина в воде, приводящей к образованию твердого осадка и последующей повторной растворимостью его в ЖКТ. Авторы [431] предлагали моделировать процесс всасывания карбамазепина как линейную комбинацию процессов первого и нулевого порядков. Биодоступность таблеток по сравнению с раствором составляет в среднем 79% (56-109%), а скорость абсорбции значительно снижается. Существенно снижается при приеме таблеток и максимальная концентрация.

Прием пищи увеличивает биодоступность таблетированной формы препарата от 79% до 95% [330,373,394,420]. Максимальная скорость абсорбции при этом относилась к промежутку 1-2.5 ч после приема. Не было замечено существенных изменений в значениях T_{max} .

Практически во всех исследованиях авторы отмечают случайные флуктуации уровня карбамазепина в

крови. Эти колебания не вызваны ошибками измерения, и они не являются артефактами. Одно из возможных объяснений их появления связано как раз с пролонгированной медленной абсорбцией и близостью значений констант скоростей всасывания и выведения препарата [208,319,330].

Результаты работы [330] говорят о том, что ни различные лекарственные формы препарата, ни прием пищи не оказывают существенного влияния на изменение скоростей выведения карбамазепина. Кроме того, многие авторы пришли к выводу об отсутствии зависимости ФК карбамазепина (биодоступность, фракция неизмененного препарата в моче, время достижения максимальной концентрации, константы скоростей процессов абсорбции и выведения) от введенной дозы, по крайней мере, для терапевтических значений суточных доз 3.6-9.0 мг/кг.

Принято считать, что в среднем в стационарном состоянии (после окончания процесса автоиндукции) пиковая концентрация карбамазепина в крови достигается через 2-8 ч после очередного приема препарата (таблетированная форма) [490,522].

Элиминация препарата. В основном карбамазепин выводится в результате его биотрансформации, только менее 1-3% введенной дозы в неизмененном виде определяется в моче [330,490]. Основные пути биотрансформации карбамазепина: преобразование СВЗ в карбамазепин-10.11-эпоксид (СВЗЕРХ) и последующее преобразование эпоксида в карбамазепин-10.11-дигидродиол [490]. Основной метаболит СВЗЕРХ, по мнению многих авторов, обладает наряду с самим препаратом противосудорожными свойствами, и определяется в крови, цереброспинальной жидкости и головном мозге пациентов, получающих терапию СВЗ [111, 174,208,330,490]. У больных эпилепсией концентрация основного метаболита в крови обычно составляет 10-26% от уровня самого СВЗ [174,190,373]. Соотношение концентраций СВЗЕРХ/СВЗ для цереброспинальной жидкости оценивается как 0.4-0.6 [190,373,490].

Ферментативная автоиндукция. Процесс метаболизма может стимулироваться различными лекарственными препаратами [208], и этот комплексный процесс называется микросомальной ферментативной индукцией. Некоторые препараты обладают способностью индуцировать микросомальные ферменты, которые играют роль в их собственном метаболизме. Этот феномен получил название автоиндукции. Существует множество примеров появления изменений в ФК препаратов при продолжительном их употреблении по сравнению с **однократным введением**. Но только для небольшого числа препаратов эти изменения вызываются медленным процессом индукции метаболизирующих препарат ферментов, вовлеченных в биотрансформацию самого индуктора. Карбамазепин является ярким примером препаратов, демонстрирующих процесс автоиндукции [74,75,208,333,490]. Такая зависимость кинетики от длительности приема препарата (time-dependent) характеризуется изменением клиренса в результате продолжительной терапии независимо от того, происходит или нет при этом значительное накопление препарата [208,330-332,410,411].

В работах, посвященных изучению ФК карбамазепина, встречаются упоминания о различных проявлениях такой автоиндукции. Так, при внутривенном введении карбамазепина с постоянной скоростью в течение недели макакам реэус явно проявлялся процесс автоиндукции [411]. Концентрация препарата в крови достигала стационарного значения в интервале 8-16 ч, а затем быстро снижалась (в течение 72 ч) до нового стабильного уровня, составлявшего приблизительно 46% от предыдущего стационарного значения. Это постепенное снижение сынороточной концентрации, по мнению авторов, хорошо аппроксимируется экспоненциальной функцией.

Стационарное значение концентрации в крови для препаратов, поведение которых достаточно хорошо описывается линейной кинетикой, может быть довольно точно предсказано из анализа данных, полученных при однократном введении. Если же для данного препарата характерен процесс автоиндукции, клиренс при длительной терапии оказывается больше, чем после однократного приема препарата. Терапия карбамазепином иллюстрирует это положение. Так, у людей во время повторяющегося дозирования карбамазепина его клиренс увеличивается, по меньшей мере, в два раза, а уровень препарата в крови падает на 50-60%. Индукция начинается после 3-4 дней терапии, длится от 3 до 4 нед, в течение этого периода ФК-параметры постепенно достигают новых **постиндукционных значений** [174,420]. Это согласуется и с *in vitro* тестами.

Таким образом, попытка предсказывать уровень карбамазепина в крови пациентов после завершения процесса автоиндукции по значениям ФК-параметров, оцененным на начальном этапе терапии, приводит к существенным ошибкам.

Период полувыведения карбамазепина в стационарном состоянии после завершения процесса автоиндукции оценивается в различных работах от 5 до 27 ч. На начальном этапе терапии оценки этой величины варьируются в пределах 21-36 ч или 20-50 ч. Видно, насколько широк диапазон изменения этого ФК-параметра и на начальном этапе, и в постиндукционный период. Для детей оценка времени полувыведения в стационарном состоянии принадлежит интервалу 4-12 ч, что свидетельствует о более быстрой биотрансформации карбамазепина у этой группы пациентов [126,490]. Огромная разница в значениях скорости выведения лекарственных препаратов отмечается обычно у новорожденных по сравнению со взрослыми пациентами [208].

Знания об автоиндукции карбамазепина очень полезны при выборе режима дозирования. Начиная терапию с достаточно малых доз и получая при этом положительный эффект, необходимо постепенно увеличивать дозу для поддержания требуемого уровня препарата в крови. Помочь в выборе эффективного и безопасного режима дозирования на начальном этапе терапии может проведение ТЛМ.

Распределение препарата. Различные авторы сходятся во мнении, что примерно 75-85% карбамазепина связывается протеинами плазмы (результаты,

полученные у больных эпилепсией), и эта величина незначительно варьируется у разных субъектов [157, 208, 308, 420, 490]. Авторы работы [215] исследовали связывание радиоактивного карбамазепина с различными компонентами головного мозга, не содержащими липиды, с липидными и фосфолипидными фракциями головного мозга. Карбамазепин связывается практически со всеми этими компонентами.

Достаточно большой объем распределения карбамазепина (0.79-1.40 л/кг) [208, 394, 420, 490] свидетельствует о проникновении его в различные органы и ткани организма. По мнению ряда авторов, проникновение карбамазепина в элементы ЦНС происходит путем пассивного транспорта [215].

Знания о транспорте карбамазепина и его основного метаболита через гематоэнцефалический барьер могут быть полезны, поскольку концентрация препарата во внеклеточной жидкости органа-мишени, по мнению многих авторов, определяет фармакологический эффект. После попадания карбамазепина в кровь его уровень, так же как и уровень его метаболита, постепенно повышается и во внеклеточной жидкости головного мозга. Рост уровня карбамазепина в головном мозге и цереброспинальной жидкости происходит практически параллельно его росту в крови [208].

Отношение концентраций «мозг—плазма» для карбамазепина оценивается в литературе в пределах 1.4-1.6, а для его основного метаболита в пределах 0.6-1.5. При этом комбинированная терапия не оказывала существенного влияния на значение соотношения «мозг—плазма» для CBZ, но для CBZEPX в этом случае соотношение было несколько выше [208, 215].

Уровень карбамазепина в головном мозге обычно выше, чем в цереброспинальной жидкости. У больных эпилепсией, постоянно получающих терапию CBZ, концентрации препарата и его основного метаболита в цереброспинальной жидкости были близки к концентрациям свободных фракций препарата и его метаболита в крови [21, 208]. Значения отношений концентраций карбамазепина «цереброспинальная жидкость—кровь» у больных эпилепсией были оценены как 0.20-0.33, а его основного метаболита как 0.41-0.53 в диапазонах концентраций CBZ в сыворотке 3-23 мг/л и CBZEPX 0.2-6.0 мг/л.

Карбамазепин определяется и в слюне (концентрация составляет 30% от сывороточной [208]), что соответствует свободной фракции препарата, оцениваемой приблизительно как 0.3. При этом отмечается высокая корреляция между концентрацией препарата в слюне и крови, что позволяет проводить мониторинг уровня карбамазепина по слюне. Эта неинвазивная методика особенно удобна в педиатрии.

Время полувыведения препаратов с большим значением кажущегося объема распределения (>0.5 л/кг) обычно не зависит от связывания белками крови, что подтверждено и для карбамазепина, по крайней мере, в диапазоне терапевтических концентраций [189, 420].

Взаимодействие с другими препаратами. Многие авторы изучали способность карбамазепина индуцировать биотрансформацию различных препаратов. Клиренс препаратов, входящих в комплексную терапию

с карбамазепином, возрастает в присутствии карбамазепина. Так, после отмены карбамазепина у пациентов, получавших его в сочетании с *вальпроатами* или *этосуксимидом*, уровень в крови последних повышался [396]. Карбамазепин также индуцировал элиминацию *фенитоина*, *варфарина*, *клоназепама* [208, 316].

Время полувыведения *дифенилгидантоина* во время CBZ-терапии менялось статистически значимо, в среднем от 10.0 до 6.4 ч. [208]. Это приводило к снижению уровня *дифенилгидантоина* у всех пациентов, однако после отмены карбамазепина приблизительно за 10 дней уровень *дифенилгидантоина* восстанавливался.

Интересно, что после отмены карбамазепина у пациентов, получавших его в сочетании с *вальпроевой кислотой* или *этосуксимидом*, которые сами по себе не являются ферментативными индукторами, клиренс антипирина снижался примерно на 50% [396]. При комбинированной терапии карбамазепина с *фенитоином* и/или *барбитуратами*, являющимися ферментативными индукторами, никаких изменений клиренса антипирина после отмены карбамазепина не было. Отмена фенитоина приводила к 10-15% снижению клиренса антипирина у пациентов, получавших карбамазепин. Значит, когда карбамазепин был только единственным индуктором в составе политерапии, его отмена приводила к существенному снижению клиренса антипирина. Если комбинированная терапия включает и другие ферментативные индукторы (*фенитоин*, *барбитураты*), отмена карбамазепина не отражается на клиренсе антипирина [208].

Препараты могут оказывать существенное влияние на ФК-параметры карбамазепина [490]. У больных, получавших карбамазепин, через неделю после начала терапии *фелбаматом* общая концентрация CBZ начинала снижаться, и за 2-4 нед достигала плато, снизившись в среднем на 25% (10-42%) от предыдущего стационарного уровня [38]. При этом концентрация CBZEPX увеличивалась. Свободная фракция препарата оставалась без изменения.

ФК-влияние *фенобарбитала* на карбамазепин выражается в индукции метаболизма CBZ в CBZEPX [490].

Добавление *изониазида* к постоянной терапии карбамазепином приводило к быстрому снижению (порядка 50%) клиренса карбамазепина. Это вызывало сильный токсический эффект и побуждало к отмене этих препаратов. Позднее, при возобновлении терапии с более низкими дозами *изониазида*, ингибирование метаболизма карбамазепина было подтверждено [208].

Много статей посвящено взаимному влиянию ПП и *блокаторов Ca²⁺ каналов*. Так, *верапамил* (по 120 мг 3 раза в день) был дан больным эпилепсией, постоянно получавшим терапию CBZ, что привело к повышению уровня карбамазепина в крови и проявлениям нейротоксичности [490]. Снижение дозы верапамила до 120 мг 2 раза в день все равно вызывало различные побочные эффекты. После отмены верапамила уровень карбамазепина в крови пациентов снизился в среднем с 12 до 7 мг/л, что в большинстве случаев

позволило устранить или значительно снизить тяжесть побочных эффектов. Известен также случай повышения уровня СВЗ в крови и проявления нейротоксичности при добавлении дилтиазема к терапии СВЗ [490].

Прием *активированного угля*, неспецифического адсорбента, приводит к увеличению скорости выведения карбамазепина [208].

Побочные эффекты. Существует много публикаций, относящихся к контролируемым испытаниям эффективности и безопасности карбамазепина, в которых авторы пытаются проанализировать побочные эффекты терапии СВЗ [107,111,215,464,490,522]. И, хотя в этих работах нет единодушия по поводу допустимых терапевтических концентраций, есть ряд общих выводов [122,396,464].

♦ Известно большое разнообразие побочных эффектов при терапии СВЗ. Встречаются пациенты, у которых побочное действие проявляется при терапевтических и даже субтерапевтических концентрациях, в то время как у других побочные эффекты не возникают даже при превышении верхней границы терапевтического коридора.

♦ Существует зависимость некоторых побочных эффектов от концентрации препарата в крови. Это может объяснить постепенное исчезновение нежелательных эффектов, наблюдаемых в основном на начальных этапах терапии, после снижения уровня СВЗ в крови в результате аутоиндукции. Дозозависимые побочные эффекты карбамазепина: диплопия, головокружение, головные боли, тошнота, сонливость, нейтропения, нарушение сердечного ритма и др. [332,489].

♦ Независимо от величины получаемой дозы карбамазепина уровень препарата в крови имеет значительные флуктуации, которые не могут быть объяснены только ошибками измерений. Эти флуктуации возрастают при применении комбинированной терапии, что также может быть причиной появления дозозависимых побочных эффектов.

♦ Увеличение частоты приема препарата с 2 до 3-4 раз в сут уменьшает амплитуду колебаний концентрации карбамазепина в крови, снижая риск дозозависимых побочных эффектов.

♦ В прогнозе появления побочных эффектов уровень свободной фракции карбамазепина в крови практически эквивалентен его общему уровню.

♦ Подбор индивидуальных режимов дозирования карбамазепина на основе ТЛМ позволяет добиться хороших клинических результатов у большинства пациентов и избежать побочных эффектов.

Терапевтический лекарственный мониторинг. Допустимыми терапевтическими считаются концентрации карбамазепина в пределах 4-12 мг/л (иногда 3-12 мг/л или 1-13 мг/л). Некоторыми учеными было высказано предположение, что, скорее, данные о карбамазепине и его метаболите, взятые в комплексе, чем только о самом препарате, коррелируют с наблюдавшимся фармакологическим действием. Однако изучение соотношения уровней СВЗ и СВЗЕРХ в крови и их связи с эффектом позволило сделать вывод, что существует значимая корреляция между уровнями

СВЗ и СВЗЕРХ в крови при монотерапии, а значит, знания об уровне метаболита не дают дополнительной информации, необходимой при индивидуализации дозирования. В случае получения пациентом еще и других ПП соотношение СВЗЕРХ/СВЗ может расти, по сравнению с монотерапией, в основном из-за снижения уровня карбамазепина. Существует предположение, что снижению уровня СВЗ при этом соответствует повышение уровня метаболита, что может компенсировать общий эффект от терапии. Однако вклад основного метаболита карбамазепина в клинический эффект еще до конца не изучен [490].

Обычно для пациентов, получающих комбинированную терапию, рекомендуется выбирать в качестве терапевтических целей концентрации карбамазепина в крови в пределах 4-8 мг/л, для пациентов, находящихся на монотерапии, — диапазон 8-12 мг/л. Уровень препарата, превышающий 12 мг/л, ассоциируется с появлением побочных эффектов при монотерапии, а превышающий 8 мг/л — при политерапии.

Некоторые исследователи предлагали вместо общей мониторировать концентрацию свободной фракции препарата в крови. В других работах это положение не было подтверждено, поскольку более сильная корреляция между концентрацией свободной фракции препарата в крови и соответствующими проявлениями эффекта не была найдена [208]. Возможно, мониторинг свободной фракции дает дополнительное преимущество при политерапии.

Карбамазепин. Популяционное моделирование и индивидуализация дозирования. Практически все авторы сходились во мнении, что мониторинг и индивидуальный подбор доз позволяет во многих случаях получить желаемый эффект от монотерапии СВЗ. В лаборатории клинической фармакокинетики кафедры клинической фармакологии РГМУ был собран большой материал (взрослые пациенты и дети, получавшие моно- или комбинированную терапию, включавшую препараты, не оказывающие влияние на кинетику карбамазепина) по мониторированию уровня карбамазепина в крови. У каждого из этих пациентов в течение терапии один или несколько раз в ходе рутинной процедуры ТЛМ брали пробы крови (обычно по стратегии «пик—спад»: до и через 2-3 ч после приема очередной дозы препарата). Концентрации карбамазепина измеряли в соответствии с методикой [496]. В момент взятия проб продолжительность СВЗ-терапии у всех этих пациентов превышала 2-3 мес, а значит, процесс аутоиндукции у них был, скорее всего, завершен.

Моделирование постиндукционного поведения карбамазепина в организме. Для создания популяционных моделей постиндукционного поведения карбамазепина у детей и взрослых с помощью программ IT2B и NPEM из пакета прикладных программ USC*PACK нами была выбрана линейная однокамерная модель с линейным процессом всасывания.

Популяция взрослых состояла из 99 пациентов (46 женщин и 53 мужчин, средний возраст — 27.4 ± 11.9 лет), постоянно получавших терапию СВЗ. По-

пуляция детей включала 90 пациентов (48 девочек и 42 мальчика, 9.6 ± 6.8 года), постоянно получавших монотерапию СВЗ. Средние дозы карбамазепина, получаемые этими пациентами в сутки при расчете на килограмм массы тела, составляли 16.5 ± 9.6 и 9.20 ± 4.96 мг/кг/сут соответственно для детей и взрослых.

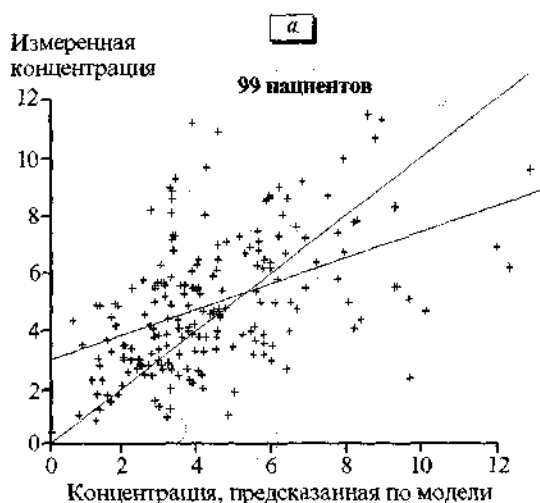
Плотности распределения основных ФК-параметров модели поведения карбамазепина (стационарное состояние) для взрослых пациентов приведены на рис. 5.5 и 5.6. Там же показано, что в популяции взрослых удалось выделить две подгруппы пациентов «быстрых» и «медленных» метаболитеров.

Оцененные нами средние ФК-параметры поведения карбамазепина для изучаемых пациентов (аппроксимация данных однокамерной моделью) представлены в табл. 7.3. Полученные значения ФК-параметров хорошо согласуются с опубликованными. Нами были получены достоверно различающиеся средние значения констант скорости процесса биотрансформации (K_i) у детей и взрослых. Упоминание о более быстром метаболизме карбамазепина у детей, чем у взрослых пациентов, также часто встречается в литературе [104,208,309].

Таблица 7.3. Популяционные ФК-параметры постиндукционного поведения СВЗ в организме. Сравнение параметров для популяции взрослых пациентов и детей, постоянно получающих монотерапию карбамазепином

Параметр	Взрослые пациенты	Дети
K_{abs} , 1/ч	0.67 ± 0.59	0.68 ± 0.42
K_r , 1/ч	0.070 ± 0.068	0.099 ± 0.080
VS1, л/кг	0.94 ± 0.40	1.01 ± 0.72

Примечание. Результаты представлены как медиана \pm стандартное отклонение.



В популяции взрослых пациентов индивидуальные значения константы скорости элиминации K_{el} распределялись в промежутке от 0.025 до 0.146 1/ч, соответственно, время полувыведения карбамазепина $T_{1/2}$ варьировалось от 4.75 до 27.70 ч. У детей значения константы K_{el} варьировались в промежутке от 0.029 до 0.265 1/ч, соответственно, время полувыведения карбамазепина $T_{1/2}$ в этой группе составляло от 2.6 до 23.9 ч. Все эти результаты свидетельствуют о значительной межиндивидуальной вариабельности ФК-параметров карбамазепина. Поскольку по данным литературы более 90% карбамазепина выводится непочечным путем, параметр скорости выведения почечным путем K_{slope} , используемый программой в качестве дискриптора клиренса креатинина, фиксировался нами как 0.000045 для взрослых и 0.00005 [ч·мл/мин/1.73 м²]⁻¹ для детей.

Анализ точности прогноза. На рис. 7.9 показана линия регрессии между реально измеренными уровнями препарата в крови и рассчитанными программой NPEM в случае аппроксимации данных однокамерной модели для популяции взрослых пациентов. При прогнозе на основе средних значений популяционных параметров невозможно точно предсказывать индивидуальные уровни препарата в крови пациентов, это наглядно демонстрирует рис. 7.9, а. В случае прогноза измеренных значений концентрации на основе индивидуальных значений ФК-параметров (рис. 7.9, б) регрессионная прямая между измеренными и предсказанными значениями практически совпадает с прямой $Y=X$, а значит, рассчитанная популяционная модель позволяет достаточно точно аппроксимировать имеющиеся ФК-данные.

Кроме того, мы попытались оценить соотношение «доза—уровень препарата» в крови у некоторых пациентов (интраиндивидуальная вариабельность) и популяции в целом (межиндивидуальная вариабельность). При исследовании межиндивидуальной вари-



Рис. 7.9. Регрессионное соотношение между измеренными и предсказанными по модели значениями концентрации карбамазепина в крови для популяции взрослых пациентов:

а — в случае использования для прогноза средних популяционных значений для всех пациентов; б — в случае прогноза на основе идентифицированных индивидуальных фармакокинетических параметров для каждого пациента популяции.

бельности была выявлена слабая корреляционная связь между получаемой дозой препарата и соответствующим уровнем карбамазепина в крови: для взрослой популяции $r=0.26$ ($p<0.05$) и для популяции детей $r=0.34$ ($p<0.05$). Соотношения между уровнем препарата в крови и соответствующей дозой (мг/кг/сут) для пациентов популяции взрослых и детей представлены на рис. 7.10, а и б.

Исследование интраиндивидуальной вариабельности отношений уровня карбамазепина в крови к получаемой дозе (перекрестный план) проводилось у пациентов (24 взрослых и 17 детей), уровни препарата в крови которых определялись в различные периоды терапии на фоне различных режимов дозирования. Статистически достоверные различия между индивидуальными значениями отношений уровня карбамазепина в крови к соответствующей суточной дозе не были обнаружены. Полученные результаты показывают наличие линейной связи между дозой и создаваемым в результате ее приема уровнем препарата в крови для пациента и отсутствие такой зависимости для популяции в целом. Похожие результаты были представлены авторами работы [217].

Подведем итоги:

♦ на основе средней популяционной модели невозможно предсказать уровень карбамазепина в крови каждого конкретного пациента;

♦ поведение карбамазепина в крови в стационарном состоянии (после завершения процесса автоиндукции) может моделироваться в рамках линейной кинетики.

Для проверки «способности» популяционной модели предсказывать уровни карбамазепина в крови при планируемой терапии мы использовали первую пару замеров (до и после очередного введения препарата) у пациентов с несколькими различными измерениями на фоне различных режимов дозирования для расчета индивидуальных значений ФК-параметров этого пациента, а последующие пары замеров реально полученных уровней СВЗ в крови для сравнения с концентрациями, предсказанными по модели. Данное исследование включало 50 прогнозов в основ-

ном для взрослых пациентов. Можно сказать, что точность прогноза поведения препарата была достаточно высокая (с учетом случайных флуктуаций карбамазепина) даже по одной паре измерений концентрации препарата (до и через 2-3 ч после очередной дозы карбамазепина). Примеры прогноза для отдельных пациентов — на рис. 7.11. Ошибка прогноза, рассчитываемая нами как разность между измеренными и предсказанными по модели значениями, в среднем составляла -0.12 ± 0.83 . Результаты отражены на рис. 7.12. Распределение этих разностей может быть достаточно хорошо описано нормальным законом $N(-0.12; 0.83)$, что подтверждается и с помощью статистического критерия согласия χ^2 ($p<0.01$). Как показала проверка по критерию Стьюдента для связанных пар наблюдений, среднее значение разностей -0.12 несущественно отличается от нулевого значения ($p=0.32$). График зависимости значений разностей от соответствующих значений концентраций демонстрирует отсутствие какой-либо строгой зависимости. Значит, наша модель «ошибается» равномерно, и не дает систематической недооценки или переоценки прогнозируемого значения. Точность прогноза с помощью параметра MAE была оценена как $13.2 \pm 9.7\%$ от измеренного уровня препарата в крови, что вполне допустимо с клинической точки зрения.

Фармакокинетика карбамазепина до начала процесса автоиндукции. Популяционные параметры предындуционного поведения карбамазепина были получены нами с помощью программы USC*PACK для 16 субъектов после однократного приема препарата (табл. 7.4). Средние значения скорости всасывания (K_{abs}) и кажущегося объема распределения (VSI) практически не отличаются от соответствующих значений для постиндуционного периода (табл. 7.3). Более низкие значения вариации параметров в данном случае объясняются, скорее всего, однородностью рассматриваемой популяции. Среднее значение показателя скорости выведения препарата, которая в случае карбамазепина в основном характеризует скорость процесса метаболизма, практически в 3.5 раза меньше, чем после окончания процесса автоиндукции (через 1-2 мес по-

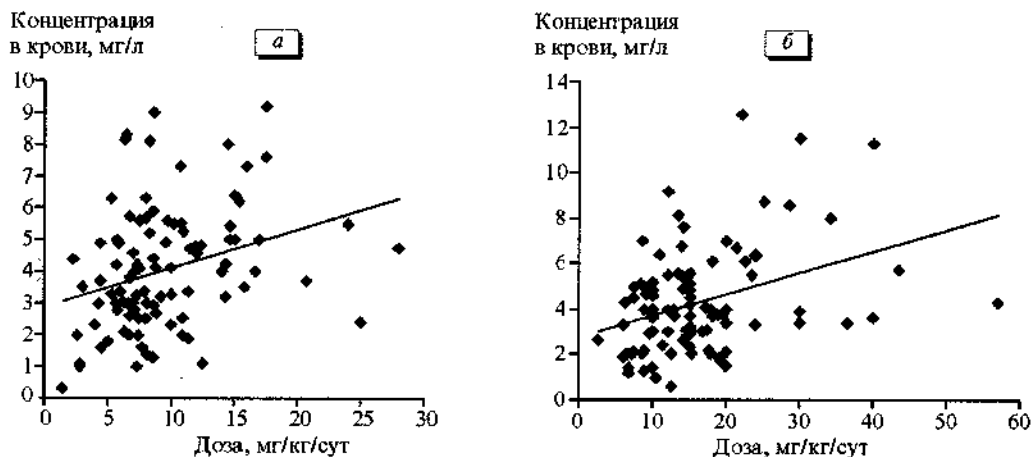


Рис. 7.10. Регрессионное соотношение между дозой карбамазепина и его концентрацией в крови для популяции взрослых пациентов (а) и детей (б), постоянно получающих СВЗ-монотерапию.



Рис. 7.11. Диаграмма прогноза изменения концентрации препарата в крови в ответ на изменение режима дозирования.

а — первые два измерения (1-2), соответствующие режиму дозирования карбамазепина 300 мг 2 раза в сут, использовались для расчета индивидуальных значений ФК-параметров и последующего прогноза уровней препарата в крови пациента при изменении терапии на режим 400 мг 2 раза в сут. Вторая пара измерений на фоне нового режима дозирования (3-4) сравнивалась с прогнозами по модели; б — первые два измерения (1-2) на фоне режима дозирования 200 мг карбамазепина 3 раза в сут использовались для определения индивидуальных значений ФК-параметров и последующего прогноза уровней препарата в крови пациента для режима дозирования 200-200-400 мг в сутки (3-4) и режима дозирования 400-200-600 мг в сут (5-6). Реально измеренные значения концентраций на фоне двух последних режимов сравнивались с прогнозами по модели.

Светлые столбики — измеренные концентрации, темные — концентрации, предсказанные по модели.

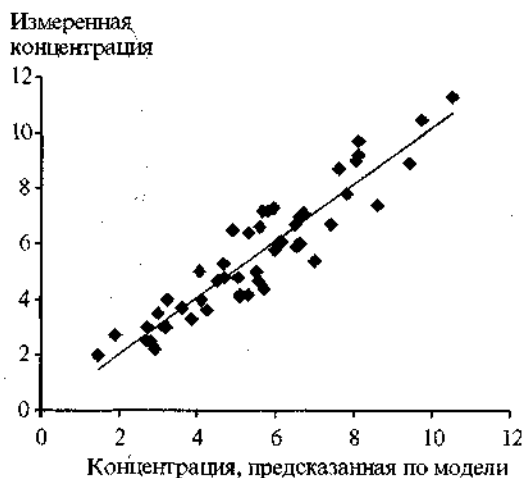


Рис. 7.12. Линия регрессии между реально измеренными и предсказанными с помощью популяционной модели уровнями препарата в крови (50 прогнозов).

Таблица 7.4. Фармакокинетические параметры (медиана M , стандартное отклонение Ds) однокамерной модели предындуционного поведения карбамазепина у популяции взрослых, рассчитанные с помощью программы NPEM

Параметр	M	Ds
K_{abs} , 1/ч	0.64	0.29
K_{el} , 1/ч	0.019	0.0039
$VS1$, л/кг	0.92	0.16

сле начала терапии). При расчете режимов дозирования в начальный период терапии и после вероят-

ного завершения периода автоиндукции необходимо учитывать соответствующие различия в фармакокинетике.

Моделирование процесса автоиндукции карбамазепина

Считается, что в течение периода автоиндукции скорость метаболизма растет экспоненциально от преддо постиндукционного значения [330-332,410,411]. Продолжительность периода автоиндукции индивидуальна, отношения постиндукционных и предындуционных скоростей метаболизма отличаются значительной межиндивидуальной вариабельностью. Для описания этого процесса нами использовалась однокамерная модель с линейным процессом всасывания, скорость процесса биотрансформации в которой растет экспоненциально (с параметром B) с момента времени начала автоиндукции (λ) от предындуционного значения (D) до максимального постиндукционного значения ($D+A$):

$$\begin{aligned} \dot{X}_1 &= -K_{abs} \cdot X_1 \\ \dot{X}_2 &= K_{abs} \cdot X_1 - K_{el} \cdot X_2, \\ K_{el} &= \begin{cases} D, & t \leq \lambda; \\ D+A[1-\exp\{-B \cdot (t-\lambda)\}], & t > \lambda, \end{cases} \\ Y &= \frac{X_2}{VS1 \cdot W}, \end{aligned} \quad (7.1)$$

где W — масса тела пациента (кг), X_1 — количество препарата в депо, X_2 — количество препарата в крови (мг), K_{abs} — константа скорости абсорбции (1/ч), $VS1$ — объем распределения препарата (л/кг).

Для моделирования кинетики карбамазепина в период автоиндукции нами использовалась версия программы NPEM для суперкомпьютера Cray. Иден-

тификация большого числа параметров этой нелинейной модели требует достаточного числа измерений в течение первых 1-2 мес терапии, что очень сложно на практике. Нам удалось получить такую ФК-информацию только о 9 пациентах, впервые начавших получать монотерапию CBZ под контролем ТЛМ. Это не позволяет получить окончательные оценки ФК-параметров процесса автоиндукции CBZ. Однако была проверена возможность моделирования кинетики, зависящей от времени, на основе рутинных данных ТЛМ. Табл. 7.5 содержит информацию об оцененных с помощью суперкомпьютера значениях ФК-параметров нелинейной кинетической модели поведения карбамазепина в период автоиндукции.

Таким образом, в среднем у этих 9 пациентов процесс автоиндукции начинался через 65.5 ч (с 64.5% коэффициентом вариации), значения показателя скорости преиндукционного метаболизма (параметр D) согласуется с соответствующим популяционным значением K_{el} (0.019 1/ч) после однократного приема препарата. Получающиеся постиндукционные значения скорости метаболизма CBZ в среднем увеличиваются на величину $A=0.083$ 1/ч, что в результате согласуется с полученными средними популяционными

Таблица 7.5. Значения ФК-параметров нелинейной кинетической модели поведения карбамазепина в период автоиндукции, рассчитанные по данным ТЛМ у 9 пациентов (медиана M , стандартное отклонение D_s)

Параметр	M	D_s
K_{abs} , 1/ч	1.18	0.66
λ , ч	65.6	42.3
$VS1$, л/кг	1.06	0.61
D , 1/ч	0.025	0.011
A , 1/ч	0.083	0.066
B , 1/ч	0.003	0.0035

Отношение: уровень CBZ (мг/л) / доза (мг/кг/сут)

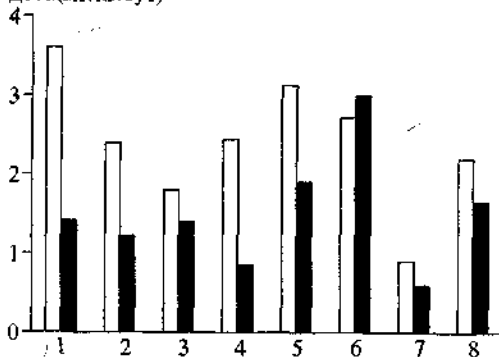


Рис. 7.13. Изменение индивидуальных значений отношения уровня карбамазепина в крови к получаемой суточной дозе в результате процесса автоиндукции на начальном этапе монотерапии у 8 пациентов. Светлые столбики — начало, темные — окончание периода автоиндукции.

значениями для постиндукционного поведения карбамазепина.

Исследование даже при таком небольшом числе включенных пациентов продемонстрировало значительную межиндивидуальную вариабельность параметров процесса автоиндукции. У некоторых пациентов скорость биотрансформации возрастала в 1.2 раза, у некоторых — в 3 (рис. 7.13), у одних пациентов процесс автоиндукции продолжался 2-3 нед, у других — до 2 мес. Таким образом, моделирование выявило невозможность прогноза изменения индивидуальных значений ФК-параметров, а значит и прогноза изменения концентрации карбамазепина в крови после завершения периода автоиндукции по результатам ТЛМ на начальном этапе терапии.

Сравнение фармакокинетики обычной таблетированной формы карбамазепина и его формы пролонгированного действия. Для сравнения ФК ретардной лекарственной формы CBZ с контролируемым высвобождением (финлепсин-ретард) мы с помощью программы USC*PACK рассчитали популяционные модели для популяции взрослых пациентов и детей, постоянно получающих монотерапию этой формой препарата (табл. 7.6). Популяция взрослых пациентов включала 94 человека, средний возраст которых — 24.1 ± 8.4 года, средняя доза препарата — 13.3 ± 6 мг/кг/сут. Средний возраст детей (82 человека) составлял 10 ± 2.7 лет, средняя доза финлепсина-ретард — 20.2 ± 7.1 мг/кг/сут. У детей происходит более быстрый метаболизм CBZ (K_{el}), чем у взрослых пациентов. Полученные значения ФК-параметров согласуются с данными литературы [80,251,366].

Среднее значение константы скорости всасывания этой формы карбамазепина в несколько раз меньше, чем у обычной (табл. 7.3), остальные значения ФК-параметров сравниваемых лекарственных форм отличаются незначительно.

Такое снижение константы скорости всасывания позволяет сократить амплитуду колебаний концентрации препарата в интервале дозирования (рис. 7.14), а также во многих случаях уменьшить частоту приема препарата без потерь в эффективности проводимой терапии и снизить вероятность дозозависимых побочных эффектов.

В некоторых случаях увеличение колебаний концентрации (рис. 7.15) в течение суток связано с назначением неравных доз ПП.

Таблица 7.6. Значения ФК-параметров однокамерной модели постиндукционного поведения карбамазепина-ретард. Сравнение параметров взрослых пациентов и детей, постоянно получающих монотерапию финлепсином-ретард

Параметр	Взрослые пациенты	Дети
K_{abs} , 1/ч	0.20 ± 0.13	0.17 ± 0.19
K_{el} , 1/ч	0.062 ± 0.047	0.081 ± 0.037
$VS1$, л/кг	0.92 ± 0.42	1.07 ± 0.76

Примечание. Результаты представлены как медиана ± стандартное отклонение.

D-оптимальная стратегия для ТЛМ ретардной формы карбамазепина после окончания процесса аутоиндукции, рассчитанная с помощью программы ADAPT II, состоит из 3 измерений: до, а затем через 2.5 и 7.5 ч после очередного приема препарата. Значения параметра T_{max} для финлепсина-ретард после окончания процесса аутоиндукции оцениваются как 4-6 ч. После приема первых доз препарата T_{max} может достигать 8-15 ч. Это создает значительные трудности для проведения ТЛМ у амбулаторных пациентов по стратегии «пик-спад». Однако медленная абсорбция этой формы CBZ приводит к тому, что в постиндукционный период через 2.5-3 ч после приема его очередной дозы уровень концентрации в крови приближается к 90% максимальной стационарной концентрации. Моделирование показало, что взятие пробы крови, соответствующей ожидаемой пиковой концентрации, через 2.5-3 ч после приема дозы не приводит к существенным ошибкам прогноза.

Интересные результаты были получены с помощью моделирования для пяти пациентов, у которых монотерапия финлепсином ввиду отсутствия положительного эффекта была заменена монотерапией финлепсином-ретард под контролем ТЛМ. У всех пациентов процесс аутоиндукции был, скорее всего, завершен, поскольку и промежуток после назначения CBZ-терапии до начала проведения измерений концентрации был больше 1.5 мес.

Выборка из пяти пациентов не является представительной и не позволяет проводить статистический анализ значимости измерений показателей ФК-параметров при смене форм CBZ. Однако интересно, что у всех пациентов значения таких параметров, как объем распределения и константа скорости выведения, отличались незначительно, существенно же снижалась константа скорости абсорбции (что соответствует имеющейся информации о фармакокинетике препаратов с контролируемым высвобождением). Эти изменения и приводят к некоторому снижению уровня препарата в крови и уменьшению величины колебаний концентрации в интервале дозирования при переходе на ретардную форму. Вместе с тем степень уменьшения константы скорости абсорбции различна у всех пациентов, а значит при смене форм точно предсказать изменение значений концентрации карбамазепина-ретард по данным мониторинга обычной формы CBZ невозможно.

Изучение ферментативной гетероиндукции. Для ПП характерно ФК-взаимодействие при их совместном применении, это одна из основных причин увеличения риска развития побочных эффектов. Ведущим принципом терапии эпилепсии является принцип монотерапии, политерапия назначается только при невозможности адекватной монотерапии. ФК-взаимодействие ПП проявляется и должно учитываться и при переходе на альтернативную монотерапию.

Для оценки влияния различных ПП при комбинированной терапии эпилепсии на значения ФК-параметров карбамазепина использовалась однокамерная линейная ФК-модель. В табл. 7.7 представлены данные сравнительного анализа значений популяци-

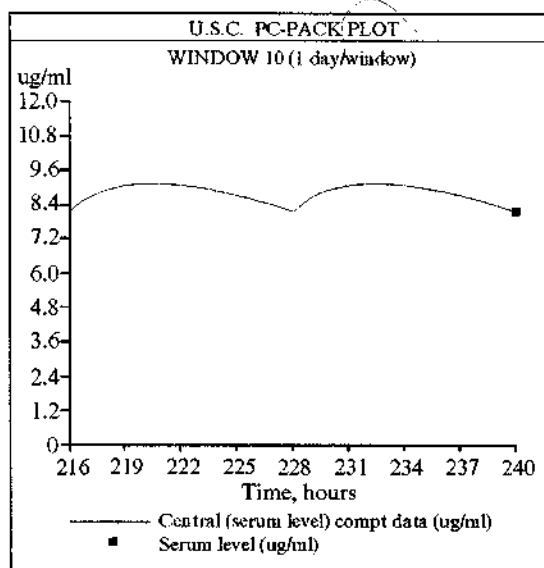


Рис. 7.14. Типичный ФК-профиль концентрации препарата финлепсин-ретард в крови в течение суток при режиме дозирования: 300 мг дважды в день (кривая построена по данным ТЛМ реального пациента).

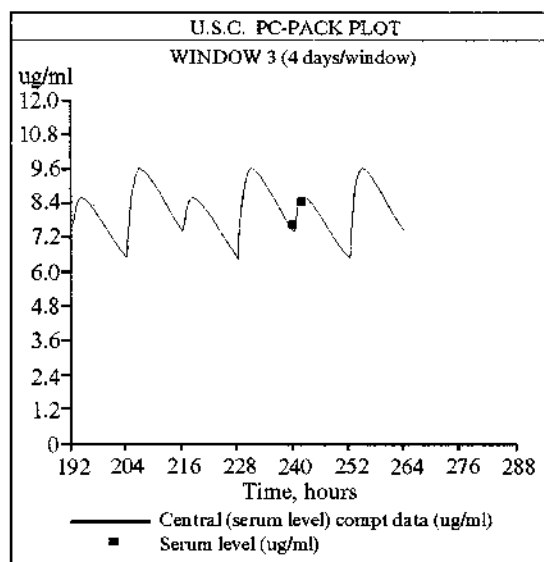


Рис. 7.15. Индивидуальная ФК-кривая пациента при режиме дозирования финлепсина-ретард 200-400 мг в сут.

онных ФК-параметров карбамазепина при монотерапии с ФК-параметрами карбамазепина в присутствии фенобарбитала (PHB), фенитоина (PHN) или вальпроата (VAL), рассчитанные программой NPEM. При этом статистически достоверное различие в средних значениях констант скорости процесса биотрансформации (K) было выявлено для карбамазепина в присутствии фенобарбитала по сравнению с монотерапией ($p < 0.05$). В случае карбамазепина в присутствии фенитоина выявить статистическую значимость различий не удалось, скорее всего, из-за недостаточной численности одной из групп сравнения. Отличия в значениях других параметров (константы скорости абсорбции и кажущегося объема распределения) были статистически

Таблица 7.7. Сравнение средних значений популяционных ФК-параметров: CBZ (монотерапия) и CBZ в присутствии других ПП

Параметр	CBZ	CBZ+VAL	CBZ+PHN	CBZ+PHB
K_{obs} , 1/ч	0.67±0.59	0.60±0.53	0.65±0.48	0.75±0.49
K_p , 1/ч	0.070±0.068	0.078±0.060	0.083±0.060	0.089±0.070
VS1, л/кг	0.94±0.40	0.97±0.63	1.11±0.83	0.93±0.60
Число пациентов, чел	99	75	43	117
Возраст, лет	27.4±11.9	28.8±11.6	27.3±8.5	23.6±8.7
Средняя суточная доза CBZ, мг/кг	9.20±4.96	9.8±5.6	10.5±4.7	10.3±4.4
Средняя суточная доза другого ПП, мг/кг		17.2±9.8	3.6±2.5	2.90±1.92

Примечание. Параметр скорости выведения почечным путем K_{obs} , используемый программой в качестве дескриптора клиренса креатинина, фиксировался нами как 0.000045 [ч·мл/мин/1.73 м²]⁻¹.

незначимы. Для карбамазепина в присутствии вальпроата статистически значимых различий ($p=0.4$) между значениями параметров по сравнению с монотерапией CBZ выявлено не было. Результаты сравнения подтверждаются и данными литературы. Известно, что фенобарбитал и фенитоин обычно индуцируют метаболизм карбамазепина. В последние годы было установлено, что влияние вальпроата в основном заключается в снижении клиренса основного метаболита карбамазепина, приводящему к подъему уровня CBZEPX в крови. Таким образом, отсутствие статистически значимых различий между значениями константы скорости биотрансформации карбамазепина при монотерапии и в присутствии вальпроата можно считать согласующимся с данными литературы [487].

Представленная таблица демонстрирует влияние различных ПП на средние популяционные значения параметра скорости биотрансформации карбамазепина, а также значительную межиндивидуальную вариабельность такого влияния. При переводе пациента с CBZ-монотерапии на комбинированную терапию или наоборот, при снятии одного из нескольких получаемых ПП, а также при корректировке политерапии или переходе на альтернативную монотерапию оптимальная стратегия изменения режима дозирования должна выбираться индивидуально с учетом возможного ФК-взаимодействия ПП. Анализ результатов моделирования позволил следующим образом сформулировать основные рекомендации. Одновременное изменение режимов дозирования двух ПП, входящих в состав комбинированной противосудорожной терапии часто приводит к непредсказуемым изменениям относительного уровня препарата в крови к получаемой суточной дозе. Постепенное изменение получаемой дозы одного из ПП при сохранении неизменной дозы другого ПП в большинстве случаев позволяет прогнозировать изменение концентрации первого ПП в ответ на изменение его режима дозирования. Так, на рис. 7.16 показаны соотношения уровня CBZ в крови к его суточной дозе для пациентов, получающих политерапию (CBZ+один из ПП), при повышении дозы CBZ не более чем в 1.5 раза на фоне неизменной суточной дозы другого ПП. Видно, что индивидуаль-

Отношение: уровень CBZ (мг/л)
доза (мг/кг/сут)

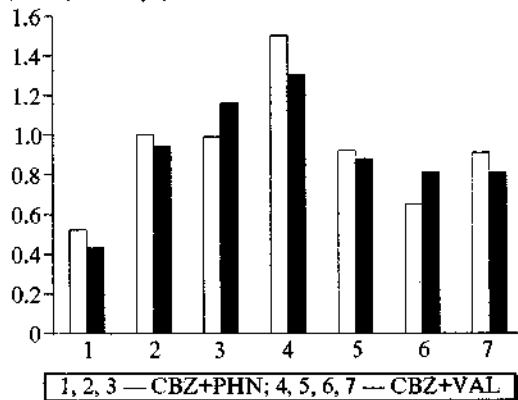


Рис. 7.16. Индивидуальные изменения отношений уровня CBZ в крови к получаемой суточной дозе для 7 пациентов (политерапия CBZ+другой ПП) при изменении суточной дозы карбамазепина не более чем в 1.5 раза на фоне неизменного дозирования второго ПП. Светлые столбики — до, темные — после изменения режима дозирования.

ные отношения меняются незначительно, т.е. поведение карбамазепина при таких изменениях по-прежнему может быть достаточно точно предсказано на основе линейной ФК-модели. Предсказать же индивидуальные изменения таких отношений заранее, например, в случае добавления нового ПП к проводимой монотерапии или отмене одного ПП практически невозможно. В этом случае помочь избежать резких скачков концентрации, приводящих к дозозависимым побочным эффектам, может постепенное изменение дозы под контролем концентраций получаемых ПП и учет принципа обратной связи, т.е. байесовское адаптивное управление.

Карбамазепин. Изучение факторов, влияющих на фармакокинетику, на основе популяционного моделирования

Мы рассмотрели, как влияют различные ПП, часто входящие в состав противосудорожной полите-

рапии, на ФК карбамазепина (гетероиндукция). Поскольку фармакокинетика карбамазепина зависит от длительности получения терапии, мы изучили изменение значений его ФК-параметров в период аутоиндукции. Кроме того, нами было показано, как различия лекарственных форм — в данном случае обычная и с контролируемым высвобождением — влияют на процесс абсорбции карбамазепина, что приводит к изменению его ФК-профиля.

Еще одним фактором, от которого часто зависит ФК препаратов, является возраст пациента. Оценив отдельно значения популяционных параметров у взрослых пациентов и детей, мы сравнили фармакокинетику препарата у этих двух популяций. Сравнение показало, что дети быстрее метаболизируют карбамазепин, чем взрослые. Объединив индивидуальные значения константы скорости метаболизма для обеих популяций на одном графике их зависимости от возраста, можно проанализировать тенденцию таких изменений (рис. 5.1, б, в разделе, посвященном методам популяционного моделирования).

Влияние генетических факторов можно выявить, обнаружив в рассчитанных с помощью непараметри-

ческого подхода популяционных плотностях распределения различные подгруппы пациентов с резко отличающимися значениями ФК-параметров. Такие подгруппы с различными значениями скоростей метаболизма карбамазепина были выявлены во всех популяциях взрослых пациентов, постоянно получающих СВЗ-моно- или политерапию, а также монотерапию формой карбамазепина с контролируемым высвобождением (рис. 7.17).

Карбамазепин. Рекомендации для проведения процедуры ТЛМ и индивидуализации дозирования

1. С помощью программы ADAPT II для различных значений популяционных параметров СВЗ нами были оценены моменты взятия проб крови по D-оптимальной стратегии ТЛМ (табл. 7.8).

2. Чаще при проведении ТЛМ используют так называемую стратегию «пик—спад». Как неоднократно подчеркивалось, максимальная концентрация достигается у всех пациентов в разное время, и это может привести в некоторых случаях к возрастанию ошибок прогноза. Полученные результаты говорят о допустимой средней ошибке прогноза при такой стра-

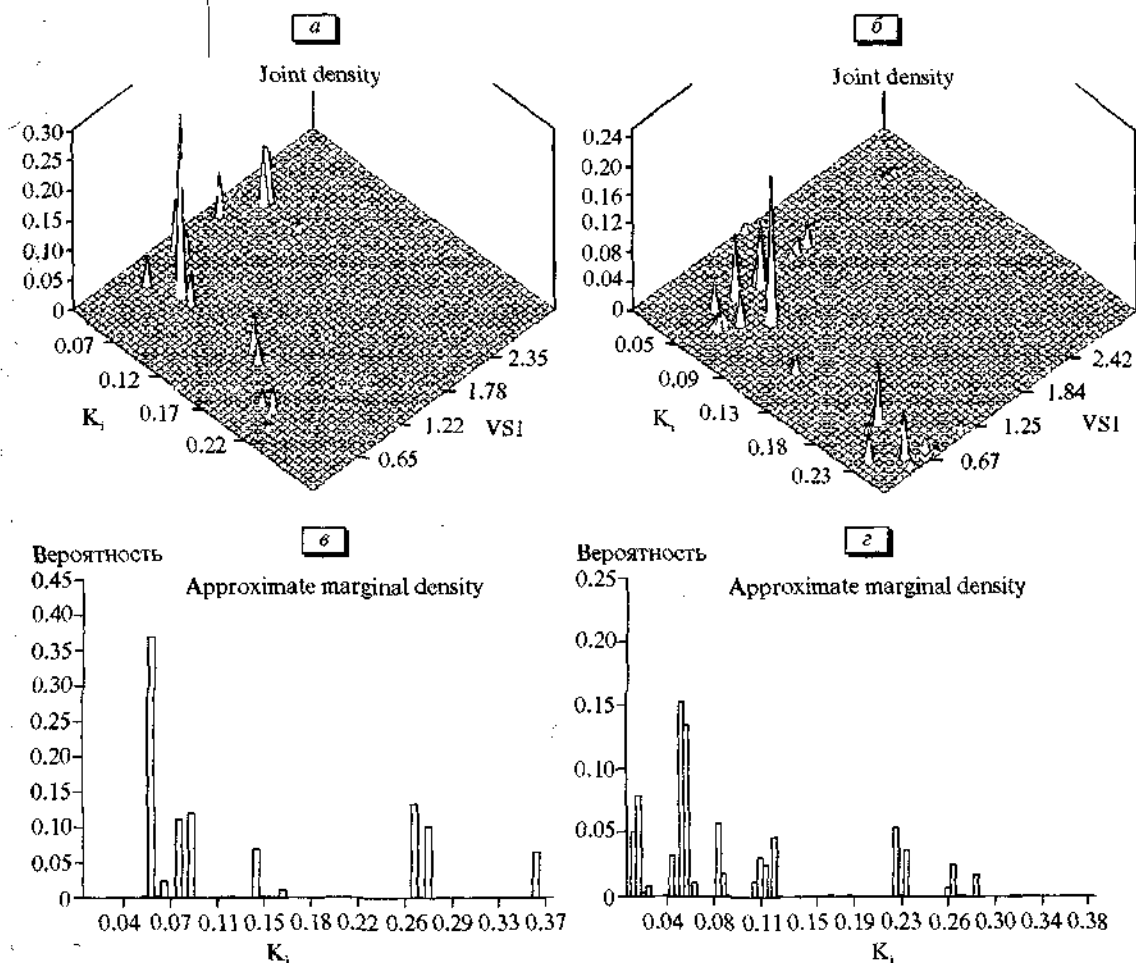


Рис. 7.17. Совместные и маргинальные плотности распределения константы скорости биотрансформации карбамазепина: популяция взрослых пациентов, получающая а — монотерапию финлепсином-ретард, б — монотерапию карбамазепином, в — политерапию карбамазепин+фенитоин, д — политерапию карбамазепин+вальпроат.

Таблица 7.8. D-оптимальная стратегия ТЛМ карбамазепинов

Препарат	1 точка	2 (4 после дозы)	3 (4 после дозы)
CBZ (постиндукционный период)	Перед дозой	1	4.2-5
CBZ (предындукционный период)	Перед дозой	1.2-1.5	5-5.5
CBZ-ретард (постиндукционный период)	Перед дозой	2-2.5	7.5
CBZ-ретард (предындукционный период)	Перед дозой	2.5	7.3-8.5

тегии, особенно с учетом необъяснимых флуктуаций концентрации CBZ в крови.

3. Моделирование показало, что взятие пробы крови, соответствующей «пиковой» концентрации карбамазепина-ретард (постиндукционный период), уже через 2.5-3 ч не приводит к существенным ошибкам прогноза, что позволяет сделать процедуру ТЛМ этого препарата более удобной для амбулаторных пациентов.

7.2.3. Популяционное моделирование фармакокинетики фенитоина

Фенитоин. Фармакокинетика. Данные литературы.

Фенитоин был синтезирован впервые в 1908 г., и первоначально использовался в качестве снотворного. Его противосудорожные свойства были обнаружены позднее, в 1938 г. Этот антиконвульсант может быть эффективен как при монотерапии, так и в комплексе с другими противосудорожными препаратами [14,225, 346,429,517].

Способы введения. Концентрация в крови. Фенитоин может быть введен пациенту внутривенно, внутримышечно или перорально. Внутривенное введение препарата необходимо в случаях, когда эффект должен быть достигнут немедленно. Абсолютную биодоступность фенитоина сложно оценить обычными методами из-за нелинейного характера его поведения. Площадь под ФК-кривой будет меньше после перорального, чем после внутривенного введения [294]. Биодоступность высококачественного препарата оценивается как близкая к 1 [292], считается, что биодоступность таблетированной формы фенитоина превышает 90% [40,225].

Абсорбция фенитоина после перорального введения пролонгированная и обычно зависит от возраста [55]. У детей до 3 мес фенитоин абсорбируется медленнее и не полностью как при приеме внутрь, так и при внутримышечном введении. У детей старшего возраста и у взрослых пациентов показатели абсорбции фенитоина близки по значению [127,225]. Авторы работы [289] изучали зависимость параметров абсорбции фенитоина от получаемой однократной дозы препарата и пришли к выводу, что хотя биодоступность и не зависит от дозы, время достижения максимальной концентрации возрастает при ее увеличении. Так, после получения однократной пероральной дозы фенитоина оно составляло 8.4 ч для 400 мг, 13.2 ч для 800 мг и 31.5 ч для 1600 мг фенитоина. Авторы отмечали также нелинейный характер зависимости амплитуды создаваемой максимальной концентрации от получаемой дозы фенитоина. Значительное возрастание

времени достижения пиковых концентраций с ростом пероральной дозы может, вероятно, объясняться двумя причинами: относительно плохой растворимостью препарата и нелинейным характером процесса его биотрансформации. Нами этот феномен не наблюдался, поскольку все пациенты получали разовые дозы фенитоина меньше 400 мг. Это позволило описать процесс всасывания перорально введенной дозы фенитоина в рамках линейной кинетики.

Если терапия фенитоином начинается с 300-400 мг ежедневно (1 или несколько приемов), то при таком способе дозирования стационарная концентрация устанавливается после 7-15 дней приема. Поэтому клиницисты рекомендуют в некоторых случаях применять нагрузочные дозы для более быстрого достижения нужной концентрации препарата в крови. Поскольку с увеличением пероральных доз фенитоина возрастает и время достижения пиковой концентрации, поддерживающие дозы обычно начинают вводиться через 24-48 ч после нагрузочных [225,327].

Определенную проблему представляет собой перевод пациента с внутримышечного введения на пероральное и наоборот. Поскольку только 50-75% внутримышечно введенной дозы всасывается в течение 24 ч, перевод пациента с перорального введения на внутримышечное с сохранением получаемой дозы препарата приводит к резкому снижению сывороточной концентрации фенитоина. Поэтому, если внутримышечного введения не удается избежать, последующий перевод пациента на получение препарата перорально желательно проводить под контролем ТЛМ.

Выведение препарата. Около 95% дозы фенитоина подвергается в печени биотрансформации с помощью ферментов цитохрома P-450 и выводится с мочой в виде известных метаболитов. Считается, что в фармакологическом плане основной метаболит неактивен [97,208,225].

Скорость ферментативных процессов, таких, как биотрансформация, обычно описывается нелинейной кинетикой, чаще всего уравнением Михаэлиса—Ментен, при этом скорость процесса зависит от концентрации субстрата в плазме (C) следующим образом [123]:

$$\text{Скорость метаболизма} = V_{\max} \cdot C / (K_m + C),$$

где V_{\max} — максимальная скорость метаболизма (мг/ед. времени), K_m — константа Михаэлиса (мг/л). Параметр V_{\max} является функцией общего количества метаболизирующего фермента; $1/K_m$ отражает сродство препарата (субстрата) и фермента. Кроме того, можно сказать, что K_m — концентрация препарата, при которой скорость процесса метаболизма составляет половину максимальной. Поддерживающая доза фенитоина должна назначаться с учетом индивидуальной мак-

симальной скорости метаболизма V_{\max} , в противном случае, даже если скорость дозирования незначительно превышает значение V_{\max} , будет происходить постепенное накопление неметаболизированного препарата в крови. Если процесс накопления препарата длится достаточно долго, он может привести к недопустимому росту уровня фенитоина в крови и, возможно, к появлению признаков интоксикации [344]. А значит, в случае фенитоина индивидуализация дозирования имеет особенно большое значение.

Надо предупредить, что период полувыведения в случае нелинейного процесса элиминации не может однозначно оценивать скорость такого процесса (в отличие от линейной кинетики). Параметры нелинейного выведения фенитоина также имеют большую межиндивидуальную вариабельность [97, 292, 348, 429]. В литературе встречаются различные оценки этих параметров, так, например, значения V_{\max} могут встретиться в диапазоне 1.4–31.5 мг/кг/сут, значения параметра K_m — в интервале 0.1–27 мг/л. Надо заметить, что в литературе обычно встречаются значения ФК-параметров дилантина. Чаше всего они оцениваются как $V_{\max}=7-8$ мг/кг/сут, $K_m=4-8$ мг/л у взрослых пациентов. О значении этих параметров у детей меньше информации. Считается, что для детей в возрасте 0.5–6 лет характерны более высокие средние значения $V_{\max}=10-13$ мг/кг/сут, у детей более старшего возраста в среднем значения этого параметра близки к соответствующим значениям у взрослых. Оценки параметра K_m у детей также сильно различаются, от 2 до 8 мг/л (по данным различных авторов).

Кинетика Михаэлиса—Ментен при концентрациях препарата много меньших, чем K_m , стремится к кинетике первого порядка со скоростью выведения, равной V_{\max}/K_m . Считается, что обычные терапевтические концентрации фенитоина соответствуют среднему диапазону 10–20 мг/л [98, 204, 208]. А значит, нелинейность процесса выведения проявляется в пределах терапевтических концентраций.

Итак, выведение фенитоина описывается нелинейной кинетикой насыщения. Относительная скорость выведения меньше при высоких концентрациях препарата в плазме и увеличивается при низких концентрациях. Поскольку время полувыведения фенитоина увеличивается с увеличением дозы, элиминация этого препарата называется дозозависимой (*dose-dependent*) [208].

Лекарственные препараты с дозозависимым поведением еще в большей степени нуждаются в проведении мониторинга и индивидуализации дозирования, поскольку стационарная концентрация изменяется непропорционально изменению дозы даже в терапевтическом диапазоне концентраций [327]. По результатам моделирования с помощью программы ISIMUL [5] нами была рассчитана и построена средняя кривая зависимости стационарной концентрации фенитоина в плазме от получаемой суточной дозы препарата (рис. 7.18). Видно, что кривая круто стремится вверх при значениях суточной дозы более 5–6 мг/кг/сут. Поскольку параметр V_{\max} для фенитоина отличается большой межиндивидуальной вариабель-

ностью, предельная доза препарата, которую печень пациента может метаболизировать в течение суток, также значительно варьируется. Без оценки индивидуальных значений параметров V_{\max} и K_m нельзя быть уверенным, что выбранная скорость дозирования (мг/кг/сут) не приводит у пациента к насыщению процесса элиминации фенитоина.

У пациентов с нормальной функцией почек только 1–5% полученной дозы фенитоина выводится в неизменном виде с мочой. Почечный клиренс фенитоина у человека равен приблизительно 5 мл/мин. Такие значения почечного клиренса характерны для препаратов с высокой степенью связывания белками плазмы (порядка 90%). Почечный клиренс свободной фракции препарата равен 50 мл/мин, что также меньше значения клиренса креатинина, который является индикатором скорости клубочковой фильтрации. Это свидетельствует о наличии канальцевой реабсорбции фенитоина [208].

Связывание белками плазмы. Распределение. После внутривенного введения фенитоин быстро распределяется в тканях, достигая равновесного распределения в течение 30–60 мин. Препарат быстро появляется в головном мозге, где его концентрация достигает соответствующих сывороточных значений уже в течение 10 мин после 10-минутной внутривенной инфузии [564]. Концентрация фенитоина в различных структурах головного мозга коррелирует с содержанием в них липидов, что объясняется, вероятно, высоким сродством препарата к фосфолипидам.

Фенитоин в высокой степени связывается в плазме и тканях, поэтому степень связывания является важным показателем для его правильного дозирования. Исследователи по-разному оценивали степень связывания фенитоина у человека. Обычно средние значения для несвязанной белками плазмы фракции фенитоина оценивались в пределах 10–18% [438]. Также не было единодушия исследователей и в отношении того, можно ли по измеренной общей концен-

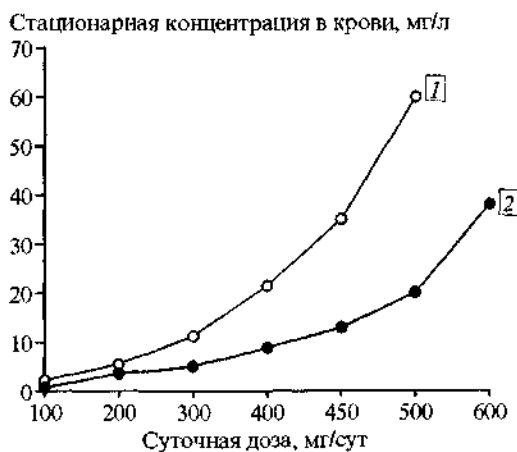


Рис. 7.18. Соотношение между поддерживающей суточной дозой фенитоина и создаваемой ею средней стационарной концентрацией в крови:

1 — соответствует значениям параметров $V_{\max}=8.4$ мг/кг/сут и $K_m=8$ мг/л; 2 — $V_{\max}=8.4$ мг/кг/сут и $K_m=2$ мг/л.

трации фенитоина говорить об уровне его свободной фракции. Некоторые авторы считали, что большая вариабельность степени связывания и несоответствие значений общего уровня концентрации фенитоина у различных пациентов клиническим проявлениям эффекта, свидетельствует о том, что скорее свободный фенитоин в крови, а не общий, является более точным показателем для мониторинга. Авторы же [438], напротив, считали, что между общим и свободным уровнем существует выраженная зависимость. В основном исследователи сходятся во мнении, что в обычных рутинных случаях достаточно мониторинга общего уровня препарата в плазме, а мониторинг свободной фракции фенитоина необходим только в случаях, когда у данного пациента возможны существенные изменения в степени связывания [591].

Влияние связывания фенитоина белками плазмы на получаемый противосудорожный эффект имеет важное клиническое значение [84]. На степень связывания фенитоина могут существенно влиять различные заболевания, ожоги и тяжелые травмы, беременность и возрастные особенности. Так, связывание белками существенно снижается при уремии, болезнях печени, СПИДе, почечной недостаточности, вызывающей снижение клиренса креатинина ниже 25 мл/мин [84,225]. Формулы для корректировок результатов ТЛМ у пациентов с учетом снижения степени связывания мы приводили в разделе, посвященном роли процесса связывания в ФК. Интересно, что у пациентов с уремией, которые подверглись операции трансплантации почки, связывание восстанавливалось до нормального уровня по мере восстановления почечной функции [208].

Для препаратов, в основном выводимых с помощью печеночного метаболизма, с низким значением индекса печеночной экстракции, к которым относится фенитоин, характерно влияние процесса изменения связывания белками плазмы на период их полувыведения.

Степень связывания и кажущийся объем распределения фенитоина меняются у различных возрастных групп. Так, свободная фракция фенитоина в плазме у взрослых пациентов составляет в среднем 10%, у новорожденных — 20%. Фенитоин легко распределяется в организме и легко проходит через клеточные мембраны. Объем распределения фенитоина у взрослых пациентов равен приблизительно 0.63-0.75 л/кг, у новорожденных эта величина достигает 1.3 л/кг [127,225,358].

Степень связывания влияет также и на распределение фенитоина в организме. Концентрация липофильных препаратов, к которым относится и фенитоин, в спинномозговой жидкости обычно отражает концентрацию свободной фракции препарата в плазме. Соотношение концентраций «спинномозговая жидкость—плазма» для фенитоина у пациентов, больных эпилепсией, подвергшихся височной лобэктомии, составляло 0.12, соотношение свободной к общей концентрации в плазме было равно приблизительно 0.15 [208]. Уровень препарата в тканях головного мозга обычно выше, чем в спинномозговой жидкости — это результат связывания препарата в головном мозге.

Так, для фенитоина у больных эпилепсией концентрация препарата в височной доле была приблизительно в 6 раз выше, чем в цереброспинальной жидкости [208,525].

Таким образом, процент связывания (от 70% до 95%) фенитоина у пациента зависит от концентрации альбумина, влияния совместно принимаемых одновременно с фенитоином лекарственных препаратов, состояния пациента.

Взаимодействие с другими препаратами. Фенитоин может индуцировать метаболизм многих лекарственных средств, (например, *гидрокортизона, дексаметазона, дигитоксина, тироксина*), различные препараты могут влиять на его ФК [225,381].

Фенитоин как препарат для лечения эпилепсии, часто применяется в комплексе с другими ПП. Он обычно оказывает незначительное воздействие на *фенобарбитал*, но стимулирует метаболизм *клоназепама* и *примидона*. Продолжительное применение фенитоина снижает уровень *клоназепама* в крови после однократной дозы более чем на 50% [225].

Примидон, широко распространенный антиконвульсант, образует два активных метаболита, один из которых — *фенобарбитал*. Отношение стационарных концентраций образующегося *фенобарбитала* к неметаболизированному *примидону* выше у пациентов, получающих комбинированную терапию *примидоном* и фенитоином, чем у пациентов, получающих только *примидон* [208].

Фенитоин часто входит в состав противосудорожной терапии вместе с *производными вальпроевой кислоты*. Взаимовлияние этих препаратов обусловлено их конкурентным ингибированием процесса связывания белками плазмы. Добавление *вальпроата* пациентам, получающим фенитоин, приводит к существенному снижению общей стационарной концентрации последнего [170]. Это является результатом вытеснения *вальпроатами* фенитоина из связанных белками комплексов. Уровень свободного фенитоина возрастает от 9% у пациентов, принимающих только фенитоин, до 13-19% у пациентов, получающих фенитоин вместе с *вальпроатами* (уровень *вальпроата* в крови — меньше 90 мг/л), и до 20% и более у пациентов, уровень *вальпроата* в крови которых превышает 90 мг/л. Ухудшение связывания также приводит к росту клиренса и кажущегося объема распределения фенитоина. Тем не менее концентрация его свободной фракции обычно остается неизменной в присутствии *вальпроатов*, несмотря на снижение общего уровня фенитоина в плазме, а значит не всегда требуется менять дозу этого препарата при добавлении *вальпроатов* [14].

Известно большое количество лекарственных средств, оказывающих влияние на уровень фенитоина в крови пациентов [208,225,381]. *Рифампицин* практически в два раза снижает клиренс фенитоина, *хлорамфеникол* известен как потенциальный ингибитор метаболизма последнего, *дисульфирам* также ингибирует выведение фенитоина. Аналогичное действие оказывают и различные *нейролептики* (например, *хлорпромазин*) на процесс биотрансформации фенитоина. Не-

значительно клиренс фенитоина снижает *омепразол*. Изучено влияние *цимтитидина* на метаболизм фенитоина. Назначение *изониазида* пациентам, получающим фенитоин, по мнению многих авторов, часто приводит к появлению побочных эффектов, связанных с ухудшением метаболизма последнего. Подробнее об этом в [14].

Таким образом, пациентам, получающим, кроме фенитоина, дополнительные препараты (влияющие на его ФК), необходим тщательный мониторинг уровня фенитоина в крови, чтобы избежать учащения припадков или проявлений побочных эффектов [14,204,208,327].

Побочные эффекты. Клинические испытания фенитоина ярко продемонстрировали зависимость между концентрацией препарата в крови и проявлением побочных эффектов. F.Buchthal и соавт. [99] не обнаружили побочного действия фенитоина при концентрациях ниже 14 мг/л, а сильные проявления токсического действия возникали при концентрациях выше 30 мг/л. С повышением концентраций росла частота и степень тяжести побочных эффектов. Исследователи связывали появление нистагма с концентрацией фенитоина в крови в пределах 15–25 мг/л, атаксии — с концентрациями 30–40 мг/л и психических расстройств (спутанное сознание, дезориентация, летаргия) — с концентрациями выше 40 мг/л [225].

Последующие исследования подтвердили эти выводы, было также показано, что концентрация свободной фракции фенитоина имеет более тесную корреляционную связь с проявлениями побочного действия препарата. Однако все авторы сходятся во мнении, что взаимосвязь между появлением побочных эффектов и концентрациями фенитоина в крови имеет очень большую межиндивидуальную вариабельность [204]. Снижение с возрастом степени связывания фенитоина белками плазмы частично объясняет, почему при одной и той же его сывороточной концентрации у пожилых пациентов вероятность появления побочных эффектов выше, чем у более молодых.

Терапевтический лекарственный мониторинг. Ни один из ПП так не нуждается в проведении ТЛМ и индивидуализации терапии, как фенитоин. Причин тому несколько. У фенитоина не выявляется зависимость между концентрацией препаратов в крови и получаемой суточной дозой. Для фенитоина характерна значительная межиндивидуальная вариабельность значений ФК-параметров; при получении любой дозы препарата различными пациентами могут наблюдаться как субтерапевтические, так и потенциально токсические сывороточные концентрации. Фенитоин плохо абсорбируется и имеет высокую степень связывания белками плазмы. Кроме того, препарат является субъектом нелинейного (*saturability-limited*) метаболизма.

Более 40 лет назад F.Buchthal и соавт. [99] впервые опубликовали результаты исследования соотношения между концентрациями фенитоина в крови и эффектом в лечении генерализованной эпилепсии. При этом терапевтические рамки для фенитоина были определены как диапазон концентраций от 10 до 30 мг/л. Последующие исследования выявили: побоч-

ные эффекты появляются при концентрациях выше 20 мг/л. Так терапевтический коридор был сужен до 10–20 мг/л [208,225].

Например, среди 100 включенных в исследование амбулаторных пациентов, постоянно получавших 300 мг фенитоина ежедневно, только у 29% пациентов стационарная концентрация была в пределах терапевтического коридора. Еще у 30% пациентов уровень концентрации был в пределах 5–10 мг/л, при этом у некоторых был замечен положительный эффект от проводимой терапии даже на этом субтерапевтическом уровне концентраций. Для 27% пациентов эти дневные дозы приводили к установлению концентраций, недостаточных для положительного терапевтического эффекта (0–5 мг/л), в то время как у 14% концентрации находились в диапазоне, характерном для проявлений побочных эффектов. Для последних двух категорий пациентов суточные дозы фенитоина свыше 600 мг и меньше 125 мг соответственно оказались оптимальными. Это говорит о большой вариабельности реакций пациентов на проводимую терапию фенитоином, а значит и о необходимости индивидуального подхода [225,429].

Вопрос о нижней границе терапевтического коридора также поднимался различными авторами. Многие исследователи констатировали достижение положительных результатов в лечении эпилепсии фенитоином при концентрациях его в крови меньше 10 мг/л, т.е. при так называемых субтерапевтических концентрациях. При этом можно считать терапевтическим коридором для фенитоина диапазон концентраций в крови 3–20 мг/л [225,327].

Обычно терапевтические рамки концентраций для лекарственных средств оцениваются, предполагая нормальную степень связывания данного препарата белками плазмы. Снижение уровня препарата в крови пациентов из-за возможных нарушений степени связывания препарата необходимо учитывать при проведении индивидуализации дозирования. Так, у пациентов с нарушением функции почек, которое привело к относительному двукратному возрастанию свободной фракции препарата в крови, терапевтические концентрации фенитоина снижаются до 5–10 мг/л [84]. Таким образом, если при определении общей концентрации препарата ее уровень оказался значительно меньше ожидаемого, это может означать, что пациент нуждается в увеличении суточной дозы фенитоина (при условии комплайнса) или что данная доза вполне адекватна, но связывание препарата у пациента снижено (например, при изменениях функции почек) [84].

При назначении фенитоина необходимо учитывать особенности его ФК у специальных групп пациентов (беременных женщин, пожилых пациентов, новорожденных) [125–127,532,578]. Различаются и параметры фармакокинетики фенитоина для популяции взрослых пациентов и детей. И это также свидетельствует в пользу индивидуального подхода к назначению режима дозирования.

Фенитоин. Практические рекомендации по проведению ТЛМ и индивидуализации дозирования. Прак-

тика показала, что состояние больного, получающего терапию фенитоином, следует оценивать:

- ♦ через 10-15 дней после начала лечения;
- ♦ через 10-15 дней после очередной коррекции дозы;
- ♦ через 10-15 дней после изменения дозы любого (назначенного по поводу эпилепсии или интеркуррентного заболевания) препарата;
- ♦ при появлении симптомов, которые можно связать с побочным действием фенитоина;
- ♦ регулярно с интервалом 6-12 мес в процессе лечения.

Промежуток времени в 10-15 дней (а иногда и больший) требуется для создания стационарной концентрации. Наблюдение за больным очень важно, поскольку индивидуальные различия концентрации препарата в плазме могут быть весьма значительными. Обычно около половины пациентов нуждаются в коррекции дозы после первого исследования концентрации препарата. Если измеренная концентрация достаточно низкая и при этом нет выраженного клинического эффекта или если концентрация слишком высока и наблюдаются признаки интоксикации, то получаемая этим пациентом доза фенитоина нуждается в коррекции. При этом, если у пациента уровень фенитоина в крови составляет, например, 8 мг/л, а клиническая ситуация диктует необходимость увеличения уровня препарата в 2 раза, это нельзя делать простым удвоением получаемой пациентом дозы, без учета нелинейности кинетики.

Известны различные приближенные формулы и номограммы для корректировки дозы фенитоина [345, 347, 375, 376, 378, 432, 539, 541, 579, 580]. Однако они не всегда точно предсказывают поведение препарата и особенно «сильно» ошибаются при низких и высоких его концентрациях в крови [208]. Это является, скорее всего, результатом неадекватности линеаризации нелинейного процесса метаболизма фенитоина и сильной межиндивидуальной вариабельности параметров кинетики Михаэлиса—Ментен.

Для фенитоина проблема индивидуализации дозирования усложняется в связи с нелинейной кинетикой выведения препарата и очень узким терапевтическим коридором. При этом возникают две задачи: предсказание стационарного уровня фенитоина в крови по измерениям концентрации до установления стационарного состояния и предсказание стационарного уровня фенитоина в крови по измерениям концентрации после установления стационарного состояния (по 1 или нескольким значениям концентрации фенитоина в крови пациента).

В основном с помощью всех известных традиционных методов прогноза поведения фенитоина в организме можно решать только задачи второго типа. Все эти методы можно условно разделить на три группы: прогноз с использованием регрессионных соотношений (например, уравнение, связывающее значение дозы, необходимой для достижения терапевтической стационарной концентрации, с поверхностью тела пациента), номограммы и графические методы, основанные на линеаризации кинетического уравнения

Михаэлиса—Ментен. Методы также можно классифицировать в зависимости от числа измерений стационарной концентрации фенитоина на фоне определенного режима дозирования. Основным уравнением для расчетов является следующее соотношение (или различные его линеаризованные формы) между стационарной концентрацией препарата в крови (C_{ss}), получаемой дозой фенитоина (D) и параметрами кинетики (V_{max} , K_m):

$$C_{ss} = \frac{K_m \cdot D}{V_{max} - D} \quad (7.2)$$

Без проведения процедуры ТЛМ (без обратной связи) расчеты могут основываться только на средних популяционных значениях ФК-параметров. Если имеются измерения стационарной концентрации фенитоина на фоне одного режима дозирования, один из параметров кинетики фиксируется как среднее популяционное значение (например, K_m), другой же идентифицируется по результатам измерений. Индивидуальные значения обоих параметров нелинейной кинетики Михаэлиса—Ментен могут быть оценены по формуле (7.2), если измерения стационарных концентраций проводились на фоне двух различных режимов дозирования. При этом нужно помнить, что в среднем период установления стационарной концентрации фенитоина достаточно длительный (порядка 10-20 дней) и имеет большую межиндивидуальную вариацию значений. Кроме того, что очень важно, до проведения соответствующих измерений нельзя быть уверенным, что стационарной концентрации препарата у пациента действительно достигнуто. Таким образом, пациент в течение двух периодов установления стационарной концентрации получает «средний» и, возможно, неэффективный режим дозирования.

Вообще для многих методов прогноза уровня фенитоина в крови после изменения режима дозирования вопрос о достижении стационарного состояния к моменту проведения процедуры ТЛМ является принципиальным. Известна упрощенная формула [544], позволяющая оценить период, необходимый для того, чтобы измеренная сывороточная концентрация фенитоина (C) представляла собой 90% стационарного уровня концентрации, соответствующего получаемому режиму дозирования (D — суточная доза препарата, нормируется на 70 кг):

$$t_{90\%} = \frac{(115 + 35 \cdot C) \cdot C}{D} \quad (7.3)$$

Так, например, пациент (70 кг) получал 400 мг фенитоина в день, на 9-й день измеренный уровень сывороточной концентрации препарата у него составил 20 мг/л. Можно ли считать, что стационарная концентрация препарата к моменту измерений была достигнута? С учетом активной фракции препарата (0.92) рассчитывается время $t_{90\%}$:

$$t_{90\%} = \frac{[115 + 35 \cdot 20] \cdot 20}{0.92 \cdot 400} \approx 44.$$

Поскольку пациент получал эту поддерживающую дозу препарата меньше 44 дней, измеренный

уровень препарата 20 мг/л, скорее всего, не относится к достигнутому стационарному состоянию. Нужно обратить внимание, что даже такой простой метод оценки возможен только после проведения процедуры ТЛМ.

Существует довольно много работ, посвященных прогнозу значений стационарных концентраций при изменении режима дозирования с помощью различных методов [345,376,378]. Сформулируем выводы, сделанные на основе анализа применения этих методов:

♦ методы, основанные на определении индивидуальных параметров кинетики Михаэлиса—Ментен для пациента, дают более точный прогноз по сравнению с методами, опирающимися на средние популяционные значения параметров;

♦ обычно для получения индивидуальных значений ФК-параметров методы, основанные на использовании соотношения между получаемой дозой и стационарным уровнем фенитоина в крови, требуют взятия проб крови не менее чем на фоне двух режимов дозирования после достижения стационарных концентраций фенитоина;

♦ среди многообразия формул, номограмм и графиков удастся выделить дающие более или менее точные прогнозы при их относительном сравнении, но предпочтение обычно отдается математическому моделированию;

♦ точность прогноза при использовании номограмм и графиков возрастает с увеличением числа измерений стационарных концентраций на фоне различных значений получаемых доз, но при этом значительно возрастает и время, требуемое для проведения такой процедуры;

♦ получение оценок индивидуальных параметров ФК фенитоина из единственной пары значений «доза—концентрация» в крови возможно лишь на основе байесовского подхода и популяционного моделирования;

♦ среди методов, использующих байесовский подход, преимущество имеют методы, позволяющие проводить измерения концентрации в произвольные моменты времени, независимо от установления стационарного состояния.

Таким образом, при сравнении различных подходов к решению задачи прогнозирования поведения фенитоина в организме более точным и надежным оказался байесовский подход на основе популяционной ФК. Этот метод позволяет решать не только задачу второго типа, но и более общую и трудную задачу прогноза первого типа.

Для моделирования на основе байесовского подхода в случае ФК фенитоина нами была выбрана однокамерная модель с кинетикой выведения типа Михаэлиса—Ментен и линейной абсорбцией. Этот подход с учетом влияния различных лекарственных средств на кинетику фенитоина, и возрастных изменений позволяет получать достаточно хороший прогноз даже по 2 измерениям уровня препарата в крови по стратегии «пик—спад». Корректировка дозы с помощью популяционного моделирования позволяет проводить эту процедуру более точно. В пользу индивидуализа-

ции дозирования и определения индивидуальных параметров при расчете планируемой терапии говорит и вывод, сделанный авторами работы [358] на основе анализа ФК фенитоина в клинической практике. При сравнении индивидуальных параметров кинетики Михаэлиса—Ментен оказалось, что их значения у одного и того же пациента в основном не зависят от получаемой дозы, в то время как существует достаточно сильная вариабельность этих параметров у пациентов популяции. Поскольку значения ФК-параметров у пациента могут меняться под влиянием различных факторов в течение длительно проводимой терапии, прогноз, основанный на ретроспективных данных (период времени, требующийся для двукратного получения измерений C_{ss}), может оказаться недостаточно точным.

Известна еще одна причина, по которой мониторинг уровня фенитоина необходим в клинической практике. Если в результате измерения концентрации фенитоина в плазме оказалось, что ее уровень находится в пределах границ терапевтических концентраций, а эпилептические припадки продолжают, тогда есть еще возможность попытаться повысить противосудорожное действие за счет увеличения дозы. У некоторых пациентов удается достичь полного или частичного устранения припадков без появления побочных эффектов только при концентрациях в плазме от 20 до 30 мг/л. При этом необходимо помнить, что способность метаболизировать препарат у этих больных практически достигла насыщения, и даже незначительное увеличение дозы в такой ситуации приводит к резкому повышению концентрации препарата в крови. Такую корректировку режима дозирования необходимо проводить, опираясь на данные ТЛМ.

Несмотря на достаточно сложное поведение фенитоина, проведение мониторинга и правильный выбор схем дозирования в большинстве случаев позволяет достичь положительных результатов и избежать серьезных нежелательных эффектов.

Опыт проведения ТЛМ фенитоина показал, что при применении стратегии «пик—спад» оптимальными моментами времени взятия проб крови будут момент перед очередным приемом препарата и 2-2.5 ч спустя. Однако точность оценок индивидуальных значений ФК-параметров повышается, если берутся три пробы крови: перед очередным приемом, через 1.5-2 и 3-4 ч после очередного приема.

Фенитоин. Популяционное моделирование. Нами были рассчитаны популяционные модели кинетики фенитоина у взрослых пациентов. Популяция взрослых состояла из 79 пациентов, постоянно получающих монотерапию фенитоином (дифенином) (средний возраст — 29.9 ± 14.4 года). Средние дозы фенитоина, получаемые этими пациентами в расчете на килограмм массы тела в сутки, составляли 3.50 ± 1.51 мг/кг/сут. Нами не было обнаружено значимой корреляции между получаемой дозой препарата и соответствующими уровнями препарата в крови (рис. 7.19).

Сложность оценки параметров популяционной модели для фенитоина связана с нелинейным харак-



Рис. 7.19. Зависимость уровня фенитоина в крови от получаемых суточных доз препарата для 79 взрослых пациентов, постоянно получающих монотерапию фенитоином.

тером его поведения в организме. Такой тип кинетики обычно описывается однокамерной ФК-моделью (с всасыванием в случае приема таблетированной формы или внутримышечного введения), но с элиминацией, подчиняющейся закону Михаэлиса—Ментен. Такая нелинейная модель формализуется следующей системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \dot{X}_1 &= -K_{\text{abs}} \cdot X_1 \\ \dot{X}_2 &= K_{\text{abs}} \cdot X_1 - \frac{V_{\text{max}} \cdot W \cdot X_2}{K_m \cdot W \cdot Vd + X_2}, \\ Y &= \frac{X_2}{Vd \cdot W}, \end{aligned} \quad (7.4)$$

где W — масса тела пациента (кг), параметры нелинейной элиминации препарата: V_{max} (мг/кг/ч), K_m (мг/л), X_1 — количество препарата в депо, X_2 — количество препарата в крови (мг), K_{abs} — константа скорости абсорбции (1/ч), Vd — объем распределения препарата (л/кг), Y — концентрация препарата в крови (мг/л).

Для моделирования популяционной ФК фенитоина нами использовалась версия программы NPEM для суперкомпьютера Cray. Возможность достаточно точной идентификации ФК-параметров была обусловлена наличием у некоторых пациентов популяции 3–6 измерений уровня препарата в крови в ходе ТЛМ, иногда на фоне различных режимов дозирования.

Таблица 7.9. Популяционные значения ФК-параметров поведения фенитоина в организме. Значение параметра K_m в ходе моделирования было фиксировано ($K_m=8$ мг/л)

Параметры	Взрослые пациенты
K_{abs} , 1/ч	1.10±0.55
V_{max} , мг/кг/сут	8.90±4.63
V_d , л/кг	0.59±0.42

Примечание. Результаты представлены как медиана ± стандартное отклонение.

Полученные оценки ФК-параметров модели поведения фенитоина для популяции взрослых пациентов представлены в табл. 7.9. Такие значения согласуются с данными литературы.

На рис. 7.20, а–г представлены маргинальные и совместные плотности распределения ФК-параметров фенитоина, рассчитанные программой NPEM для популяции взрослых пациентов. Моделирование показало возможное наличие в этой популяции субъектов с различающимися значениями максимальной скорости метаболизма V_{max} . Рисунок 7.21, а демонстрирует различия между измеренными уровнями фенитоина в крови и их оценками, рассчитанными на основе средних популяционных значений для всех пациентов. Видно, что соответствующие концентрации для некоторых пациентов различаются в несколько раз, что говорит о невозможности правильного прогноза уровня фенитоина в крови всех пациентов по средним значениям ФК-параметров. Таким образом, моделирование подтверждает не только важность индивидуализации дозирования на основе ТЛМ в случае терапии фенитоином, но и необходимость идентификации индивидуальных значений ФК-параметров. Возможность достаточно точного прогноза значений концентраций на основе индивидуальных оценок ФК-параметров по 1–3 измерениям уровня препарата в крови (типичные данные ТЛМ), демонстрирует рис. 7.21, б.

На рис. 7.22 показаны построенные с помощью математической модели и компьютерной программы для ФК-моделирования ISIMUL кривые изменения уровня фенитоина в крови у «среднего» пациента при постоянном дозировании (перорально в течение 10 дней). На рисунках видно, как параметры нелинейной кинетики V_{max} и K_m влияют на значения концентрации препарата в крови и время установления стационарной концентрации. Значения константы скорости абсорбции K_{abs} были равны 0.8 1/ч, кажущийся объем распределения $V_d=0.7$ л/кг, а масса тела «пациента» предполагалась равной 70 кг. Приведенные иллюстрации демонстрируют необходимость учета индивидуальных особенностей ФК и еще раз свидетельствуют в пользу индивидуализации дозирования фенитоина по данным ТЛМ.

Кроме того, как показало популяционное моделирование, не все пациенты имеют значения ФК-параметров близкие к средним популяционным. Например, в нашей популяции взрослых пациентов медианное популяционное значение для параметра V_{max} было оценено программой NPEM как 8.9 мг/кг/сут с межличностной вариабельностью порядка 52%. Индивидуальные значения параметра V_{max} ранжировались в пределах от 2.1 до 18.0 мг/кг/сут. У трех пациентов индивидуальные значения параметра V_{max} были достаточно высокие, порядка 26.4 мг/кг/сут. Нелинейное соотношение между получаемой дозой фенитоина и устанавливаемым стационарным значением концентрации препарата в крови приводит к тому, что даже незначительные изменения получаемой дозы могут явиться причиной резкого повышения уровня препарата в крови. Например, для «среднего» пациента (70 кг) с индивидуальными значениями параметров

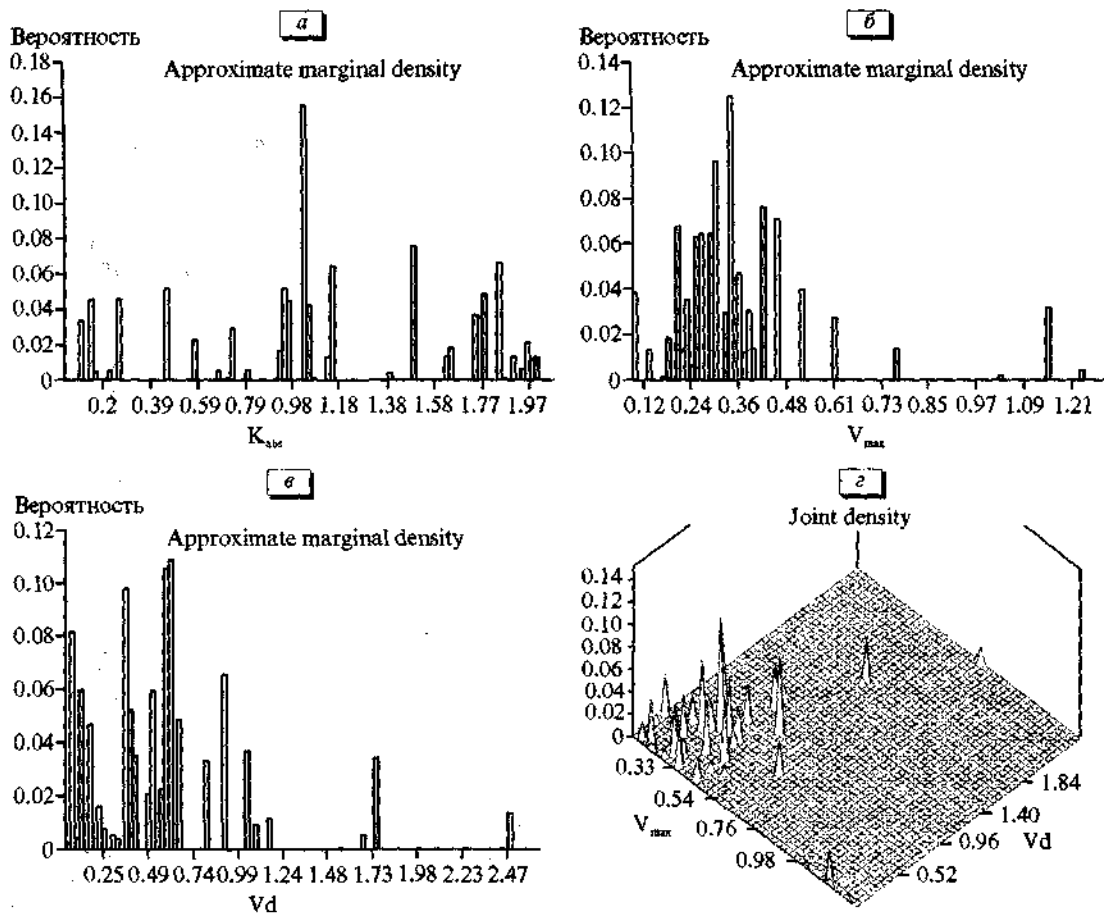


Рис. 7.20. Маргинальные популяционные плотности распределения ФК-параметров фенитоина (а — в): константы скорости всасывания K_{abc} , константы максимальной скорости метаболизма V_{max} (мг/кг/ч) и объема распределения Vd , рассчитанные программой NPEM для взрослой популяции пациентов (79 человек); г — совместная плотность распределения параметров V_{max} и Vd , полученная программой NPEM для той же популяции.

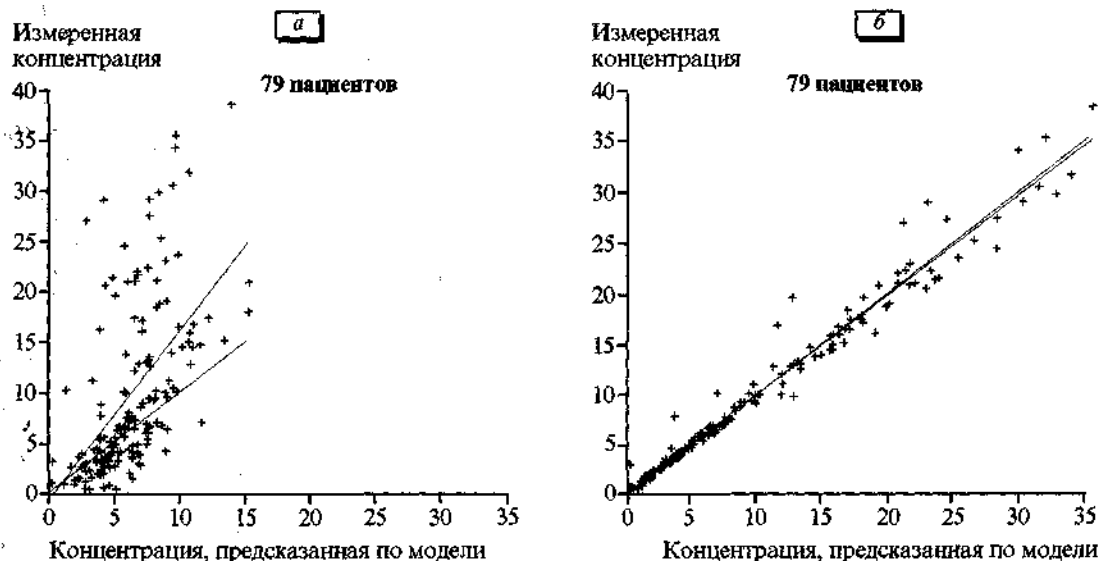


Рис. 7.21. Регрессионное соотношение между измеренными и предсказанными по модели значениями концентрации фенитоина в крови. а — прогноз на основе средних популяционных значений для всех пациентов; б — прогноз на основе оцененных индивидуальных значений ФК-параметров для каждого пациента.

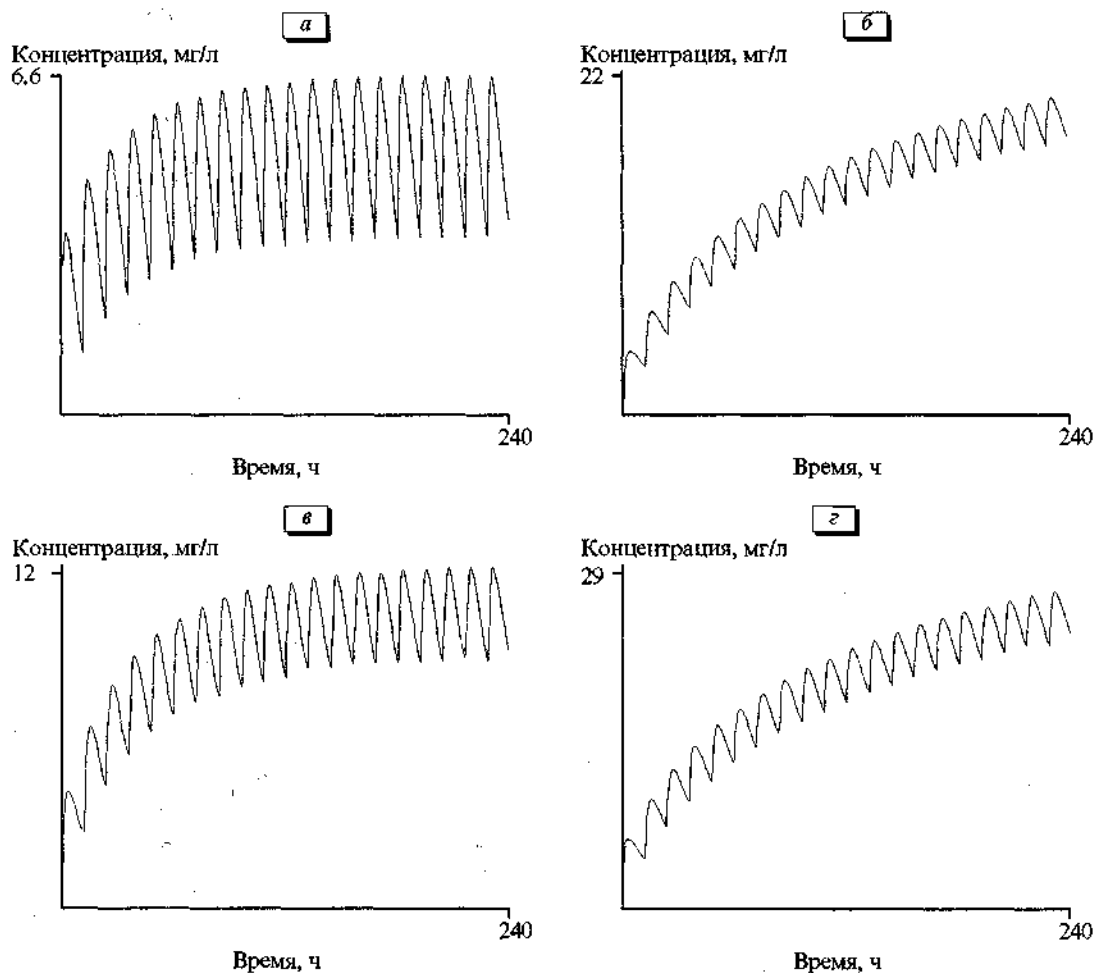


Рис. 7.22. ФК-кривая концентрации фенитоина в крови при его повторяющемся пероральном дозировании в течение 10 дней:

200 мг фенитоина (а, б, в) два раза в день, «средний пациент», значения параметров кинетики Михаэлиса—Ментен. а — $V_{\max}=8.6$ мг/кг/сут, $K_m=2$ мг/л, б — $V_{\max}=8.6$ мг/кг/сут, $K_m=10$ мг/л, в — $V_{\max}=12$ мг/кг/сут, $K_m=10$ мг/л; г — 300 мг фенитоина два раза в день, $V_{\max}=12$ мг/кг/сут, $K_m=10$ мг/л.

$V_{\max}=8$ мг/кг/сут и $K_m=8$ мг/л, суточная доза фенитоина 400 мг (порядка 5.7 мг/кг/сут) создает стационарную сывороточную концентрацию на уровне около 20 мг/л. Увеличение суточной дозы до 450 мг (6.4 мг/кг/сут), или на 12.5%, приводит к росту уровня C_{ss} до 32 мг/л, что соответствует 60% увеличению стационарной концентрации препарата по сравнению с ее предыдущим уровнем. Допустим, другой пациент с индивидуальным значением параметра $V_{\max}=12$ мг/кг/сут, получал суточную дозу фенитоина 400 мг. Стационарный уровень препарата в крови этого пациента был на уровне 7.2 мг/л. Увеличение суточной дозы на 50 мг (12.5%) привело бы у него к установлению нового стационарного уровня концентрации $C_{ss}=9.1$ мг/л, т.е. концентрация возросла бы только на 27%. Этот простой пример демонстрирует, что только идентификация значений ФК-параметров может позволить оценить допустимое увеличение получаемой дозы для каждого пациента.

Результаты моделирования нелинейной кинетики фенитоина, так же как и данные литературы, свиде-

тельствуют в пользу мониторинга его уровня в крови для подбора оптимальных режимов дозирования.

7.2.4. Популяционное моделирование фармакокинетики вальпроатов

Вальпроаты. Фармакокинетика. Данные литературы

Вальпроевая кислота известна с 1881 г., а ее противосудорожные свойства были открыты в 1961 г. В последние 20 лет вальпроевая кислота и ее натриевая соль (вальпроат натрия) нашли широкое применение в клинической практике [14,78,148,343,517]. Монотерапия вальпроатами эффективна при лечении взрослых пациентов [148,208] и детей [119,247]. Кроме того, вальпроевая кислота и ее производные широко применяются и в составе комбинированной противосудорожной терапии [119,148].

Всасывание. Концентрация в крови. В настоящее время существуют три основные формы вальпроатов для приема внутрь: вальпроат натрия или вальпроевая кислота в виде сиропа, вальпроевая кислота в виде

капсул и таблетированная форма вальпроевой кислоты или вальпроата натрия. Все три формы достаточно быстро и практически полностью всасываются в кишечнике, пик концентрации фиксируется через 1-3 ч при приеме натощак или через 4-5 ч при приеме препарата вместе с едой или после нее. Скорость абсорбции варьируется в зависимости от лекарственной формы препарата. Процесс абсорбции вальпроата обычно описывается кинетикой первого порядка с временем полуабсорбции, равным 1-5 ч [148].

Выпускаются также лекарственные формы вальпроата, снабженные защитным покрытием и позволяющие снизить желудочно-кишечный дискомфорт, возникающий при приеме препарата (*enteric coated valproate*). Обычно для такой формы характерна задержка процесса всасывания на 1-2 ч, после начала процесса всасывания линейность его не нарушается, а временные характеристики не отличаются от обычной лекарственной формы. Пиковая концентрация при приеме этой лекарственной формы достигается через 3-8 ч. Подробнее ФК этой лекарственной формы вальпроата после однократной дозы и постоянного приема внутрь описывается в работе [238].

Практически все авторы пришли к выводу, что абсолютная биодоступность вальпроата более 90% [148] и она одинакова у здоровых добровольцев и больных эпилепсией, а также практически не зависит от лекарственной формы препарата.

Прием однократной дозы вальпроата порядка 20 мг/кг приводит к созданию концентрации препарата в крови 50 мг/л и выше примерно за 1 ч [78]. Отмечается большая вариабельность межindividuallyных ФК-реакций в ответ на проводимую терапию вальпроатом.

Интервал дозирования при выборе режима терапии может варьироваться от 6 до 24 ч [148,208], хотя надо принимать во внимание, что средние значения ФК-параметров вальпроата обуславливают значительные колебания его концентрации с ростом интервала дозирования до 24 ч. Детям необходимо более частое дозирование, чем взрослым [119,241].

Процесс элиминации. Вальпроат элиминируется в основном за счет биотрансформации, очень небольшое количество препарата (около 1-3%), принятого внутрь, выделяется в неизменном виде с мочой [208, 238]. Известны 4 независимые пути метаболизма вальпроата у человека [148]. Считается, что вальпроат при приеме его пациентами не является объектом аутоиндукции, и значения параметров его элиминации не меняются при многократном введении по сравнению с однократной дозой. Среднее время полувыведения $T_{1/2}$ вальпроата у взрослых пациентов — 4-17 ч [148], у детей этот препарат обычно выводится быстрее.

Распределение. От 80 до 95% вальпроата связывается белками плазмы [89,306,307]. Процент свободного вальпроата увеличивается нелинейно по мере насыщения мест связывания. Можно сказать, что процесс связывания вальпроатов становится зависимым от концентрации препарата (*concentration-dependent*) уже в терапевтическом диапазоне [208,487], поэто-

му преимущество мониторинга свободного, а не общего, уровня препарата в крови является предметом споров последние десять лет [238,332]. Однако развитие технологии определения концентрации препарата в тест-ткани позволило более точно измерять концентрацию свободной фракции [328]. А это, в свою очередь, дало возможность пересмотреть взгляд на клиническое значение ТЛМ уровня свободного вальпроата в плазме. Последние исследования констатировали сильную корреляцию между свободным и общим уровнем вальпроата, и практически одинаковую корреляционную связь между свободным или общим уровнем вальпроата с проявлениями клинического эффекта [208].

Различные заболевания почек и печени могут влиять на степень связывания вальпроата белками плазмы [84]. Так, при терапевтических значениях сывороточных концентраций вальпроата уровень свободного препарата в крови здоровых добровольцев был 8.4%, но его значение было около 20% в крови пациентов с существенными нарушениями функции почек. Значимая корреляция была обнаружена у пациентов с болезнями почек между концентрацией несвязанного вальпроата в крови и уровнем креатинина в плазме и (или) клиренсом креатинина; отмечалось снижение степени связывания вальпроата у пациентов с циррозом печени. У пациентов с болезнями печени вариация свободной фракции вальпроата в крови коррелировала с концентрацией в плазме альбумина и билирубина.

Возрастные особенности также оказывают влияние на степень связывания вальпроата [532]. Так, значения ФК-параметров сравнивались у здоровых молодых людей и пожилых пациентов при повторяющемся дозировании вальпроата (250 мг внутрь каждые 12 ч). Стационарные концентрации были практически идентичны у обеих групп пациентов и составляли 40-45 мг/л. При этом свободная фракция в плазме была значительно больше у пожилых пациентов, чем у молодых (0.11 против 0.06). Оценка концентрации свободной фракции вальпроата показала, что ее стационарное значение у пожилых пациентов было, по меньшей мере, в два раза выше.

Связывание вальпроатов белками плазмы также существенно ухудшается во время беременности в результате гипоальбуминемии. При этом может происходить снижение общей концентрации препарата в стационарном состоянии [578]. В связи с тем, что вальпроаты в большой степени связываются белками плазмы, значения их кажущегося объема распределения варьируются в пределах от 0.1 до 0.5 л/кг [89,148].

Наряду с плазмой вальпроат определяется и в других жидких средах организма: спинномозговой жидкости, слюне и грудном молоке. Уровень препарата в ликворе составляет около 10%, а в слюне — лишь 0.4-4.5% его уровня в плазме; при концентрации вальпроата в плазме матери порядка 95 мг/л его содержание в материнском молоке обычно составляет около 7 мг/л [368].

Авторы работы [215], проводя *in vitro* и *in vivo* исследования, не нашли никаких доказательств связыва-

ния вальпроата или его метаболитов в головном мозге. По опубликованным данным вальпроат и его метаболиты быстро выводились из мозга. Авторы предположили, что связывание вальпроата в головном мозге не может быть объяснением продолжающегося клинического эффекта после отмены вальпроата. Среднее отношение концентрации вальпроата в мозге к его свободной фракции в плазме оценивалось как 0.5 [487].

Накопление вальпроата в тканях ЦНС незначительное, отмечалась лишь тенденция к избирательному проникновению в древо жизни мозжечка [208].

Взаимодействие с другими препаратами. При одинаковом дозировании вальпроата пациенты, получающие монотерапию, имеют существенно более высокие концентрации препарата в плазме, чем при комбинированной противосудорожной терапии. Клиренс вальпроата при этом обычно выше у больных эпилепсией, чем у здоровых добровольцев из-за проявления ферментативной индукции, вызываемой ПП, входящими в состав комбинированной терапии [89,119,148,170,208,332,583]. Среднее время полувыведения вальпроата уменьшалось по данным [238] от 10-16 ч при монотерапии и до 6-8 ч при политерапии. Приблизительно на 40-80% увеличивался клиренс вальпроата у детей при получении ими комбинированной терапии по сравнению с монотерапией. Клиренс вальпроата возрастает при его сочетании с *фенобарбиталом*, *фенитоином*, *карбамазепином*, *примидоном*, и поэтому большие дозы вальпроата могут требоваться для поддержания терапевтических концентраций в случае политерапии.

Влияние вальпроатов на ФК других препаратов обусловлено двумя механизмами: конкуренцией в процессе связывания белками плазмы и ингибированием биотрансформации лекарств.

Таким образом, при добавлении вальпроата к проводимой терапии происходит рост концентрации других ПП в крови (*фенобарбитала*, *ламотриджина*, активного метаболита *карбамазепина*). Важно отметить, что это может привести к развитию побочных эффектов, особенно в тех случаях, когда концентрация препаратов в крови уже находилась на уровне, близком к максимально допустимому, или когда из опыта лечения данного больного врач знает, что предпринимаемые ранее попытки увеличить дозы этих препаратов сопровождались побочными явлениями. В то же время ряд других препаратов, являющихся индукторами ферментов печени (*фенобарбитал*, *фенитоин*, *карбамазепин*, *примидон*) вызывают уменьшение концентрации вальпроата [582,583]. Следует помнить, что в этом случае концентрация добавляемого вальпроата может оказаться ниже ожидаемой.

При присоединении вальпроатов к *фенобарбиталу* отмечается увеличение концентрации *фенобарбитала*, в среднем на 30%. Также увеличивается концентрация *фенобарбитала* как метаболита *примидона* при присоединении вальпроатов к последнему. Часто это приводит к возрастанию седативного действия препарата, особенно у детей. Следовательно, целесообразно снизить дозу *фенобарбитала* и *примидона*.

При присоединении вальпроатов к *фенитоину* возможны различные тенденции. Вальпроаты вытесняют фенитоин из мест связывания белками плазмы, что приводит к увеличению свободной фракции фенитоина. Клиренс фенитоина при этом повышается, общая концентрация уменьшается с сохранением прежнего уровня свободной фракции. В то же время за счет ингибирования ферментов печени должно происходить увеличение концентрации в крови как общей, так и, соответственно, несвязанной фракции фенитоина. Результат зависит от преобладания того или другого механизма. Поэтому при присоединении вальпроата к фенитоину возможны побочные явления последнего за счет возрастания не связанной белками фракции фенитоина даже при нормальных показателях его общей концентрации в крови. Большинство больных не нуждаются в коррекции дозы фенитоина при присоединении вальпроатов, однако целесообразно измерение концентрации в крови его не связанной белками фракции.

При присоединении вальпроатов к *карбамазепину* происходит, как правило, увеличение концентрации в плазме основного метаболита *карбамазепина* — *СВЗЕРХ* вследствие того, что вальпроат ингибирует эпоксид-гидролазу, фермент, вызывающий расщепление данного метаболита. Как правило, это не вызывает побочных эффектов и не требует специальной коррекции доз, однако, по возможности, целесообразно измерять концентрацию этого метаболита в крови больных, получающих высокие дозы вальпроатов и *карбамазепина*.

Присоединение вальпроатов к *этносуksимиду* часто приводит к увеличению концентрации последнего за счет ингибирования метаболизма, но клинически это значимо при приеме многих препаратов, например, при сочетании еще и с *фенобарбиталом*, когда развивается седация. Тогда желательно определять концентрации препаратов в крови. Известны случаи снижения уровня *этносуksимида* в присутствии вальпроата.

Из новых ПП следует рассмотреть взаимодействие вальпроатов с *фелбаматом* и *ламотриджином*. Установлено, что вальпроат ингибирует процесс биотрансформации этих препаратов. Присоединение вальпроатов к *фелбамату* вызывает существенное увеличение концентрации последнего, что требует уменьшения дозы. Известно, что вальпроат увеличивает время полувыведения *ламотриджина* более чем вдвое. Сочетание вальпроата и *ламотриджина* значительно чаще, чем сочетание *ламотриджина* с другими препаратами, вызывает сыпь и другие побочные эффекты. Поэтому при назначении *ламотриджина* на фоне вальпроата дозу первого уменьшают почти вдвое. Сочетание вальпроата с *фелбаматом* приводит к снижению клиренса вальпроата и может существенно увеличить его уровень в крови, при этом может потребоваться уменьшение дозы вальпроата.

Вальпроат уменьшает клиренс *лоразепема* при их совместном применении.

Видно, что взаимовлияние вальпроата и других ПП — достаточно сложный и многообразный про-

цесс, для которого характерна значительная межиндивидуальная вариабельность. Следует еще раз подчеркнуть, что замену вальпроатом других ПП лучше проводить под контролем ТЛМ.

Побочные эффекты. Существует достаточно большое число работ, посвященных изучению зависимости концентрации вальпроатов в крови и появляющимися побочными эффектами [78,119,247]. Обычно авторы констатировали появление побочных эффектов при превышении концентрации вальпроата в крови уровня 110 мг/л. При терапии вальпроатом могут наблюдаться дозозависимые побочные эффекты и идиосинкратические реакции, возможно, поэтому у авторов и не было единого мнения по поводу зависимости побочных эффектов от уровня вальпроата в крови пациента [122].

Некоторые побочные реакции могут исчезать при изменении режима дозирования и снижении начальных доз. Хотя соотношение между побочными реакциями и концентрацией вальпроата в крови еще до конца не изучено, но гепатотоксичность обычно ассоциируется с уровнями препарата в крови выше 100 мг/л [208].

Терапевтический лекарственный мониторинг. Когда монотерапия вальпроатом проводится с использованием высоких доз препарата (50 мг/кг), средние пиковые концентрации часто достигают уровня 100 мг/л. Индивидуальные реакции сильно варьируются, и у некоторых пациентов уровни выше 200 мг/л не приводят к проявлениям побочных эффектов [148]. Эквивалентные дозы при моно- и политерапии создают различные стационарные концентрации вальпроата в крови. Терапевтические рамки для концентрации вальпроатов в крови были оценены между 40 и 150 мг/л [89,148,234], но минимальная эффективная и максимальная переносимая концентрации для вальпроатов еще окончательно не определены. Терапевтическим считается коридор концентраций вальпроата в пределах 50-100 мг/л [208]. Многие авторы сходятся во мнении, что для более точного определения терапевтического диапазона концентраций вальпроата нужны дополнительные клинические исследования.

Для практических целей ФК-кривая вальпроата после однократного приема препарата достаточно хорошо описывается линейной однокамерной моделью с учетом абсорбции. Хотя авторы работы [238] аппроксимировали ФК-кривые вальпроата после приема препарата внутрь двухкамерной моделью с периодом полувыведения $\beta = 15.9 \pm 2.6$ ч.

При постоянном приеме вальпроатов их уровень в крови стабилизируется и достигает стационарного в среднем через двое суток после начала терапии. Из-за достаточно быстрого всасывания и выведения препарата его уровень в плазме существенно изменяется при интервале дозирования более 8 ч.

Вальпроаты. Популяционное моделирование. Нами изучались популяции из 89 взрослых пациентов (средний возраст 24.1±8.5 лет) и 110 детей (средний возраст 9.53±3.10 года), постоянно получавших вальпроат-энтерик как противосудорожную монотерапию. Средняя доза препарата у взрослой группы пациен-

тов составляла 16.4±6.7 мг/кг/сут и 32.7±15.9 мг/кг/сут у детей. В ходе рутинной процедуры ТЛМ пробы крови обычно брались перед и через 2.5-3 ч после приема очередной дозы препарата. Ограниченные данные ТЛМ не позволили включить в качестве параметра в ФК-модель время задержки всасывания вальпроата-энтерик. Процесс всасывания этой лекарственной формы вальпроата приближенно аппроксимировался линейной кинетикой.

Значения ФК-параметров изучаемых популяций при обработке данных линейной однокамерной моделью с всасыванием представлены в табл. 7.10. Полученные результаты хорошо согласуются с данными литературы.

Нами было выявлено статистически достоверное различие в средних значениях константы скорости элиминации у популяции детей и взрослых. В литературе также содержатся данные о более быстром выведении этого препарата у детей. Среднее время полувыведения было оценено как 10 ч для взрослых пациентов и 7.2 ч для популяции детей.

Хотя между получаемой суточной дозой вальпроата и его соответствующими уровнями в крови была обнаружена значимая корреляция: $r = 0.52$ ($p < 0.01$) для популяции взрослых пациентов и $r = 0.36$ ($p < 0.01$) для детей, видно, что одна и та же суточная доза может приводить к трех- или даже пятикратным различиям в создаваемых уровнях сывороточной концентрации (рис. 7.23).

Сравнение фармакокинетики лекарственных форм вальпроатов обычного и пролонгированного действия

Для сравнения статистических характеристик ФК-параметров вальпроата-хроно — формы вальпроата (sustained-release valproate formulation) с контролируемым высвобождением (с КВ) — по результатам ТЛМ (табл. 7.11) были проанализированы данные 121 взрослого пациента (средний возраст 22.0±8.8 лет, средние дозы препарата 19.2±8.3 мг/кг/сут) и 112 детей (средний возраст 9.15±3.12 года, средние дозы 33.26±18.03 мг/кг/сут), получавших монотерапию депакином-хроно. В ходе рутинной процедуры ТЛМ пробы крови обычно брались перед и через 2.5-3.0 ч после приема очередной дозы препарата.

Предварительный анализ соотношения «доза—концентрация» для формы вальпроата с КВ показал его большую межиндивидуальную вариабельность, особенно у детей. Однако линейная зависимость «доза—уровень препарата в крови» более выражена, чем

Таблица 7.10. Популяционные значения ФК-параметров вальпроата (депакин-энтерик). Сравнение для популяции взрослых пациентов и детей

Параметр	Взрослые пациенты	Дети
$K_{obs}, 1/ч$	0.78±0.67	0.66±0.71
$K_{el}, 1/ч$	0.069±0.040	0.096±0.086
$VS1, л/кг$	0.140±0.084	0.13±0.12

Примечание. Результаты представлены как медиана ± стандартное отклонение.

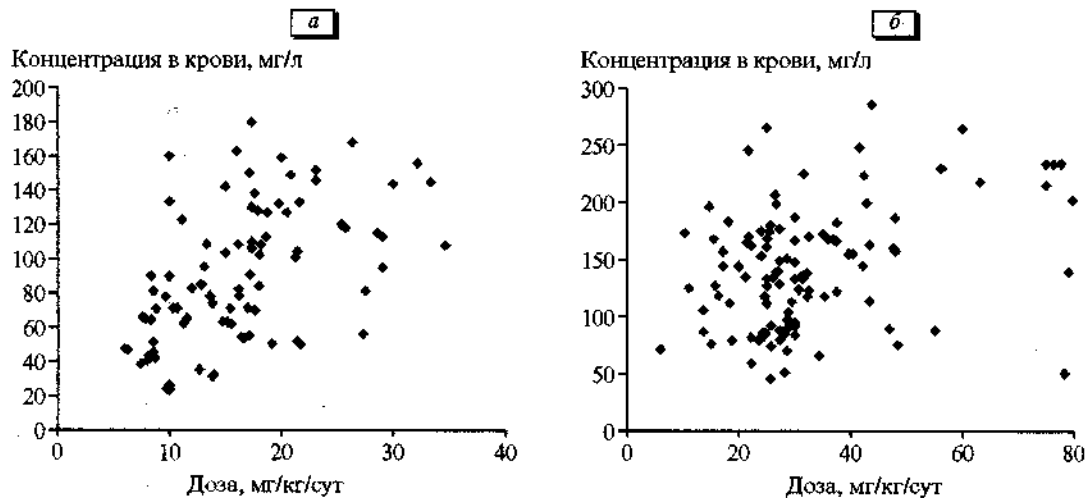


Рис. 7.23. Зависимость уровня вальпроата в крови от получаемой суточной дозы (межиндивидуальные различия). а — популяция взрослых пациентов; б — популяция детей, постоянно получающих монотерапию депакином-энтерик.

для вальпроатов пролонгированного действия: $r=0.52$ ($p<0.01$) у взрослых; $r=0.51$ ($p<0.01$) у детей (рис. 7.24).

Для обеих лекарственных форм среднее значение константы скорости метаболизма значительно больше у детей, чем у взрослых. Несколько большее значение параметра объема распределения препарата в популяции детей для этой лекарственной формы, по нашему мнению, объясняется преобладанием в этой популяции пациентов 3-5-летнего возраста, для которых характерны более высокие значения кажущихся объемов распределения вальпроатов. В популяции же детей, получавших монотерапию вальпроатом обычного действия, преобладали пациенты в возрасте 8-12 лет, поэтому значение параметра кажущегося объема распределения ближе к значению у взрослых.

У сравниваемых форм ФК-параметры достоверно ($p<0.001$) различались лишь средним значением константы скорости всасывания (в 2.0-2.5 раза) как у взрослых, так и у детей. В отличие от препарата вальпроат-энтерик, процесс всасывания формы с КВ после приема внутрь начинается практически сразу без выраженного временного лага. Замедленный процесс абсорбции хроно-формы приводит в среднем к снижению колебаний концентрации вальпроата в крови в интервале дозирования при незначительном

снижении средней стационарной концентрации. Сравнение параметров, характеризующих средний ФК-профиль вальпроата и вальпроата-хроно для различных режимов дозирования (500 мг 2 раза в сут и 1000 мг однократно в течение суток — в стационарном распределении) представлено в табл. 7.12. Для расчетов использовались средние популяционные значения для сравниваемых форм вальпроата и данные о «среднем» пациенте.

Видно, что средний период времени превышения 90% C_{max} больше в 1.5-2 раза у вальпроатов-хроно при одном и том же режиме дозирования. Кроме того, сравнение режимов дозирования 500 мг 2 раза для вальпроата и 1000 мг 1 раз для формы вальпроата с КВ показывает, что практически не меняется ни значение средней стационарной концентрации, ни суммарное время превышения уровнем концентрации в крови среднего значения в течение суток (13.5-14 ч), ни суммарное время превышения уровнем концентрации в крови 90% от максимального значения в течение суток (8-9 ч). В течение 19-20 ч (из 24 ч) при однократном дозировании 1000 мг вальпроата с КВ уровень концентрации в крови был такой же или больший, чем при режиме дозирования 500 мг 2 раза вальпроата обычного действия. Остальные 4-5 ч при однократном дозировании формы вальпроата с КВ концентрация препарата в крови снижается не более чем на 25% по сравнению с минимальным уровнем при двукратном приеме его обычной формы. Таким образом, результаты моделирования (табл. 7.12) подтверждают возможность снижения кратности дозирования форм вальпроатов с контролируемым высвобождением без значительного снижения эффективности лечения. Но такой переход с одной лекарственной формы вальпроатов на другую желательно проводить под контролем ТЛМ. Возможно, некоторое снижение уровня стационарной концентрации потребует корректировки терапии отдельным пациентам. Полученные результаты согласуются с опубликованными ранее [342].

Таблица 7.11. Популяционные значения ФК-параметров формы вальпроата с КВ (депакин-хроно). Сравнение для популяции взрослых пациентов и детей

Параметр	Популяция взрослых пациентов	Дети
$K_{abs}, 1/ч$	0.30 ± 0.36	0.24 ± 0.29
$K_{el}, 1/ч$	0.061 ± 0.059	0.087 ± 0.058
$VS1, л/кг$	0.16 ± 0.12	0.18 ± 0.15

Примечание. Результаты представлены как медиана \pm стандартное отклонение.

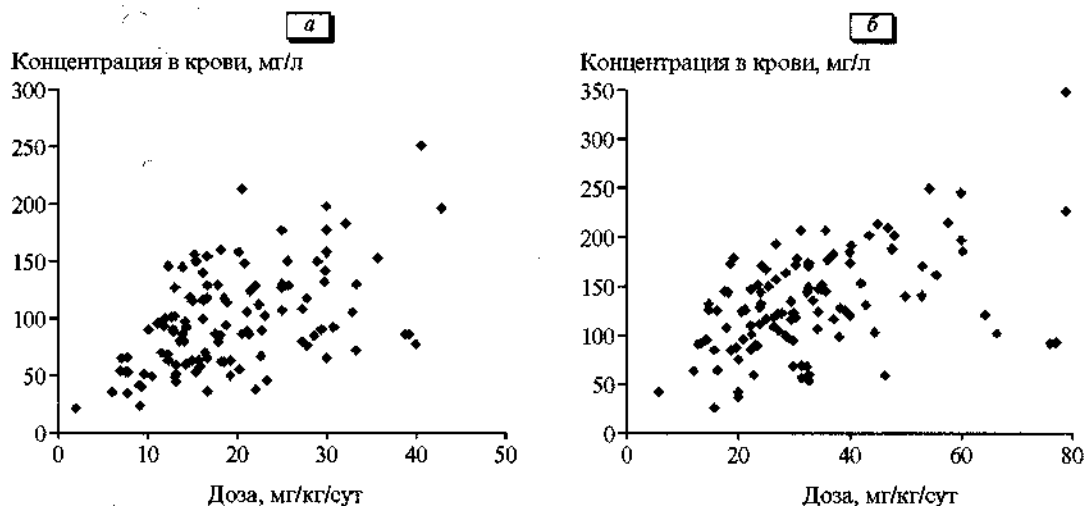


Рис. 7.24. Зависимость уровня формы вальпроата с КВ в крови от получаемой суточной дозы (межиндивидуальные различия).

а — популяция взрослых пациентов; б — популяция детей, постоянно получающих монотерапию лекарственной формой вальпроата с КВ (депакин-хроно).

Средние ФК-кривые («средний» пациент, средние значения ФК-параметров) для обычной и пролонгированной форм вальпроата, построенные программой USC*PACK по результатам популяционного моделирования, можно сравнить на рис. 7.25-7.27.

Интересные результаты были получены для 16 пациентов, которым недостаточно успешная монотерапия депакином была заменена монотерапией депакин-хроно под контролем ТЛМ. Измерения концентрации вальпроата в крови этих пациентов на фоне получения обычной формы препарата использовались для идентификации индивидуальных значений ФК-параметров и прогноза соответствующих концентраций. Затем реальные измерения уровня вальпроата в крови

пациентов на фоне получения его формы с контролируемым высвобождением сравнивались с прогнозом на основе ФК-модели для обычной формы, не учитывающим различия в фармакокинетике этих двух лекарственных форм. Средняя ошибка такого прогноза (разность между измеренным и предсказанным уровнем концентрации) оказалась равной $\%ME = -10.7 \pm 25.0\%$ от значения концентрации. Средняя абсолютная ошибка (модуль разности между измеренным и предсказанным уровнем концентрации) была равна $20.5 \pm 17.0\%$ от измеренного значения концентрации препарата в крови. Таким образом, эти результаты подтверждают выводы, полученные на основе использования средних популяционных значений о том, что

Таблица 7.12. Сравнение значений показателей, характеризующих средний ФК-профиль вальпроата и его формы с КВ для различных режимов дозирования

Параметр	Вальпроат		Форма вальпроата с КВ	
	500 мг 2 раза	1000 мг 1 раз	500 мг 2 раза	1000 мг 1 раз
$C_{ss \max}$, мг/л	79.4	105	73.7	90.8
$C_{ss \min}$, мг/л	49.3	30.6	55.6	36.3
T_{\max} , ч	3	3.8	4.25	6
C_{av} , мг/л	64.8	67.2	60.4	61.2
Swing, %	61.1	243	32.6	150
PTF, %	47	114	28.6	84
Т превыш. C_{av} , ч	7 (-2) (через 1ч после дозы)	11 (через 0.8 ч после дозы)	9 (-2) (через 1.5 ч после дозы)	13.5 (через 1.5 ч после дозы)
Т превыш. 90% C_{\max} , ч	4.5 (-2) (через 1.5 ч после дозы)	4.5 (через 1.5 ч после дозы)	7 (-2) (через 2 ч после дозы)	8 (через 3 ч после дозы)

Примечание.

$$Swing \% = 100 \cdot (C_{\max} - C_{\min}) / C_{\min}$$

$$PTF \% = 100 \cdot (C_{\max} - C_{\min}) / C_{av}$$

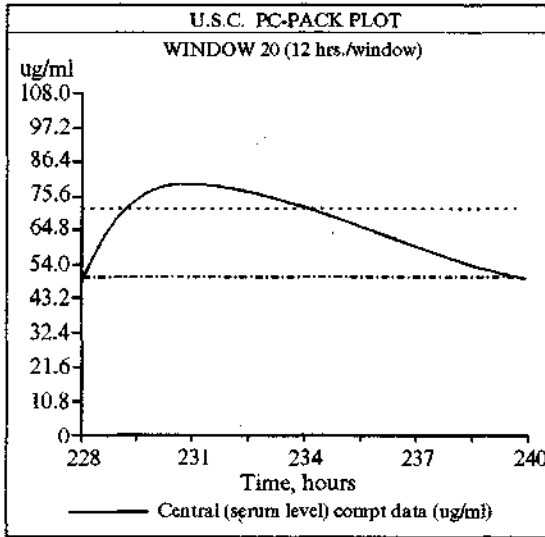


Рис. 7.25. Средняя ФК-кривая для обычной формы вальпроата, построенная по результатам популяционного моделирования. «Средний» пациент (пол муж., 25 лет, 70 кг, 175 см, нормальная почечная функция). Стационарное распределение: режим дозирования 500 мг 2 раза в сут. Показан 12-часовой интервал дозирования. Время превышения 90% C_{max} = 4.5 ч.

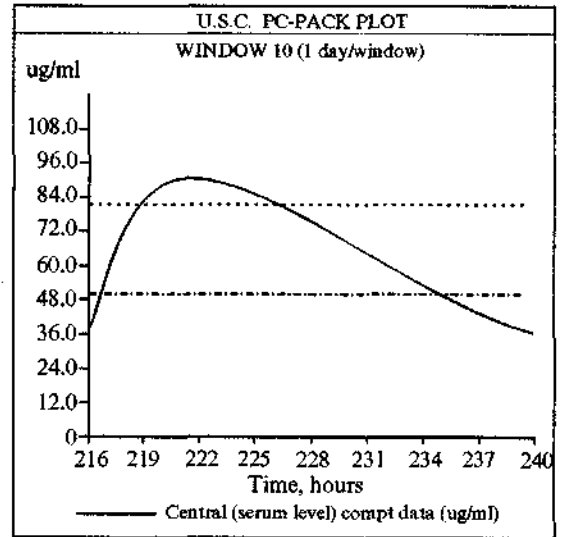


Рис. 7.27. Средняя ФК-кривая для формы вальпроата с КВ, построенная по результатам популяционного моделирования. «Средний» пациент (пол муж., 25 лет, 70 кг, 175 см, нормальная почечная функция). Стационарное распределение: режим дозирования 1000 мг 1 раз в день. Показан 24-часовой интервал дозирования. Время превышения 90% C_{max} = 8 ч.

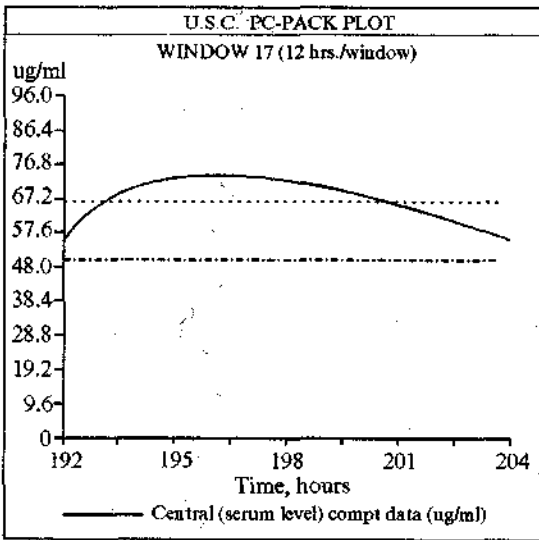


Рис. 7.26. Средняя ФК-кривая для формы вальпроата с КВ, построенная по результатам популяционного моделирования. «Средний» пациент (пол муж., 25 лет, 70 кг, 175 см, нормальная почечная функция). Стационарное распределение: режим дозирования 500 мг 2 раза в сут. Показан 12-часовой интервал дозирования. Время превышения 90% C_{max} = 7 ч.

аналогичный режим дозирования формы вальпроата с контролируемым высвобождением приводит в среднем к снижению сывороточного уровня вальпроата на 10% по сравнению с вальпроатом обычного действия. Аналогичные результаты были опубликованы для различных лекарственных форм карбамазепина [38]. Прием формы карбамазепина с контролируемым вы-

свобождением приводил к созданию более стабильных уровней препарата в крови пациентов, но на 10-20% ниже соответствующих уровней, создаваемых сравнительными режимами дозирования обычной формы карбамазепина. Это еще раз свидетельствует о важности процедуры ТЛМ при смене лекарственных форм ПП.

Анализ точности прогноза. По данным литературы можно сделать вывод о наличии линейной зависимости между дозой и стационарной концентрацией вальпроата в плазме у исследуемых популяций пациентов, хотя разброс значений концентрации при сопоставлении их с определенной дозой весьма значителен.

Повторное проведение процедуры ТЛМ после корректировки режима дозирования у некоторых пациентов позволило оценить точность прогноза соответствующих изменений концентрации вальпроата в крови в реальных клинических условиях. Предсказанные по ФК-модели уровни вальпроата в крови сравнивались с реально измеренными. Результаты моделирования показали, что точность прогноза на основе разработанной популяционной модели при индивидуализации дозирования форм вальпроатов с контролируемым высвобождением несколько выше по сравнению с прогнозом ФК-поведения их обычной формы (табл. 7.13). А значит, появляется возможность индивидуального подбора эффективного режима дозирования вальпроата-хроно с помощью меньшего числа обращений к врачу по поводу корректировки терапии и проведения процедуры ТЛМ.

Различия в точности прогноза, по нашему мнению, могут объясняться более выраженным «линейным» поведением формы вальпроата с КВ (данные об этом содержатся и в работе [342]), а также особенностями процесса всасывания вальпроата (в дан-

Таблица 7.13. Результаты сравнения точности прогноза изменения уровня препарата в крови в ответ на изменение режима дозирования для вальпроата и формы вальпроата с КВ

Показатель	Вальпроат (44 прогноза)	Форма вальпроата с КВ (63 прогноза)
ME, % от измеренной концентрации препарата	0.13±22.10	0.05±20.00
MAE, % от измеренной концентрации препарата	18.6±11.1	16.3±10.2

Примечание. Результаты представлены как среднее значение ± стандартное отклонение.

ном исследовании в качестве обычной формы применялся депакин-энтерик). К сожалению, имеющиеся результаты ТЛМ не позволяют точно оценить значения константы скорости всасывания для препарата депакин-энтерик, поскольку измеренное значение концентрации через 2-2.5 ч после приема очередной дозы не дает достаточной информации о процессе абсорбции. Для этого препарата характерен лаг появления концентрации в плазме после приема пероральной дозы, оцененный различными авторами как 1-2 ч с высокой межиндивидуальной вариабельностью. После окончания периода задержки всасывания дальнейшая абсорбция препарата достаточно быстрая и может быть формализована в рамках кинетики первого порядка. Возможно, именно отсутствие в модели параметра для учета задержки всасывания приводит к дополнительным ошибкам прогноза.

Расчитанные на основе непараметрического подхода (программа NPEM) распределения константы скорости всасывания в изучаемых популяциях пациентов, постоянно получающих депакин-энтерик, приведены на рис. 7.28, а и б. Эти распределения демонстрируют наличие по меньшей мере двух подгрупп в изучаемых популяциях взрослых пациентов и детей:

с быстрой и медленной абсорбцией вальпроата. Скорее всего, это связано с межиндивидуальной вариабельностью длительности лага абсорбции, а значит, с различиями во времени достижения максимальной концентрации. Аппроксимация процесса абсорбции с выраженным временным лагом линейным процессом первого порядка приводит к некоторому занижению значения константы скорости всасывания у пациентов, имеющих наиболее продолжительное время задержки всасывания.

Вальпроаты. Практические рекомендации по проведению ТЛМ и индивидуализации дозирования. Многие исследователи [148,171,329] при проведении ТЛМ вальпроата рекомендуют пользоваться значением его минимальной стационарной концентрации в интервале дозирования (непосредственно перед приемом очередной дозы). Однако известно, что вальпроат обычно имеет достаточно большую амплитуду колебаний между минимальной и максимальной стационарными концентрациями, также известно, что амплитуда этих колебаний значительно варьируется у различных пациентов. У пациентов изучаемых нами популяций отношения максимальной к минимальной стационарных концентраций были в пределах 1.1-2.1 у взрослых пациентов и 1.04-2.94 у детей. На рис. 7.29-7.33 показаны ФК-кривые вальпроата, рассчитанные с помощью популяционного моделирования для нескольких пациентов, кривые показаны в разном масштабе времени (ось абсцисс). Приведенные кривые построены по результатам измерения концентраций в крови (непосредственно перед очередной дозой и через 2-3 ч после нее) с помощью программы USC*PACK. Прерывистая горизонтальная линия условно задает принятую нижнюю границу среднего терапевтического коридора. На рисунках видно, что у различных пациентов амплитуда изменений концентрации препарата в течение суток в стационарном состоянии существенно отличается. При этом невозможно по одному значению минимальной стационарной концентрации вальпроата в крови предвидеть, какие концен-

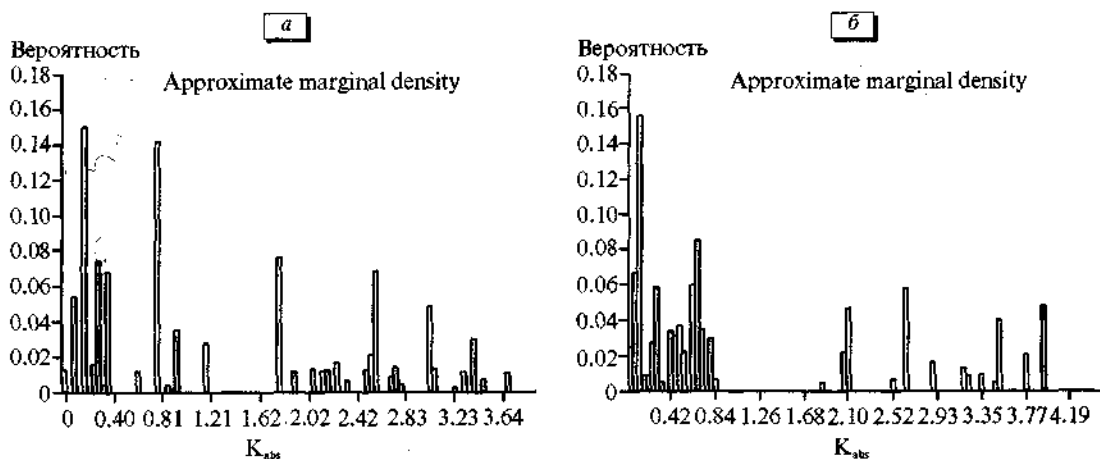


Рис. 7.28. Маргинальные плотности распределения константы скорости всасывания депакина-энтерик (K_{obs}), рассчитанные программой NPEM.

а — для взрослой популяции пациентов, постоянно получающих монотерапию депакином-энтерик; б — для популяции детей.

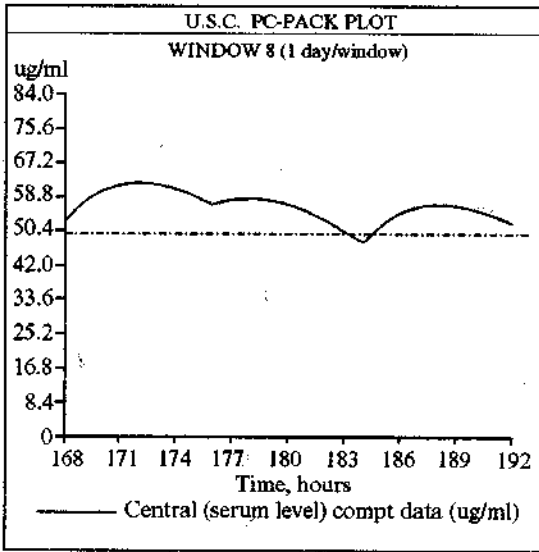


Рис. 7.29. Индивидуальная ФК-кривая пациента при получении депакина-хроно 500-250-500 мг, незначительные колебания концентрации препарата в крови в течение суток.

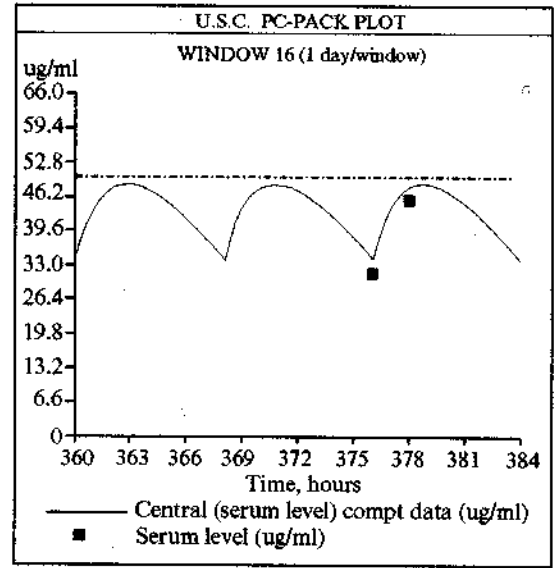


Рис. 7.31. Индивидуальная ФК-кривая (одни сутки стационарного режима дозирования: трижды в день по 600 мг) взрослого пациента, постоянно получающего вальпроат (субтерапевтические уровни концентрации).

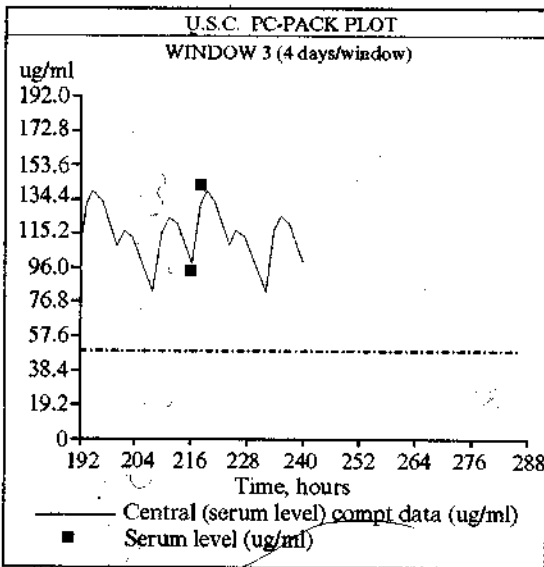


Рис. 7.30. Индивидуальная ФК-кривая (двое суток стационарного режима дозирования 300-150-300 мг) взрослого пациента, постоянно получающего вальпроат.

трации препарата создаются у пациента в течение большей части интервала дозирования. Поэтому корректировка терапии по одному значению минимальной концентрации без использования математического моделирования и расчета полного профиля может приводить к непредсказуемым результатам.

Оцененные нами средние значения популяционных параметров вальпроата были введены в программу ADAPT II для вычисления D-оптимальных моментов взятия проб крови. Три оптимальных значения для вальпроата обычного действия были оценены: первая точка — перед очередным приемом, вторая —

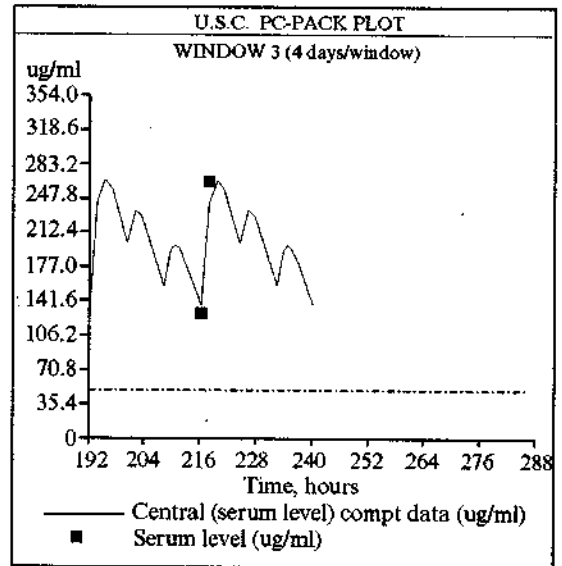


Рис. 7.32. Индивидуальная ФК-кривая (двое суток стационарного режима дозирования 600-300-300 мг) пациента (ребенок 6 лет), постоянно получающего вальпроат. Уровни препарата в крови превышают верхнюю границу среднего терапевтического диапазона.

через 2.5-3 ч после и третья — через 6 ч после очередного приема препарата. В случае стратегии «пик-спад» первую точку лучше брать перед очередным приемом препарата, а вторую — в интервале 2.5-3.5 ч после приема очередной дозы вальпроата.

D-оптимальная стратегия для ТЛМ лекарственной формы вальпроата с контролируемым высвобождением

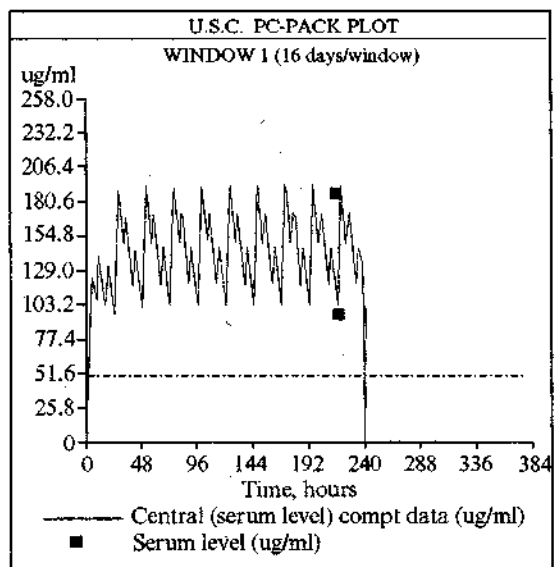


Рис. 7.33. Индивидуальная ФК-кривая пациента (ребенок 5 лет), постоянно получающего вальпроат. Режим дозирования: трижды в день, 600-300-300 мг.

днем (по результатам работы программы ADAPT II) состоит из 3 измерений: 1) до, 2) через 2-2.5 ч и 3) через 7.5-8 ч после приема очередной дозы препарата. Значения параметра T_{max} для препарата формы вальпроата с КВ по нашим данным оцениваются как 4.5-7 ч. Как и в случае карбамазепина-ретард, это создает значительные трудности для проведения ТЛМ у амбулаторных пациентов по стратегии «пик-спад». Однако и в данном случае медленное всасывание этой формы препарата приводит к тому, что уже через 2.5-3.0 ч после приема ее очередной дозы уровень препарата в крови приближается к 90% максимальной стационарной концентрации. Моделирование показало, что взятие пробы крови, соответствующей пиковой концентрации, через 2.5-3 ч не приводит к существенным ошибкам прогноза. При соблюдении этих правил ошибки прогноза на основе популяционного моделирования являются допустимыми с клинической точки зрения, что позволяет применять эту методику для индивидуализации монотерапии вальпроатами.

Изучение зависимости фармакокинетики вальпроата от возраста. Третья изученная популяция пациентов, постоянно получающая монотерапию вальпроатом в виде сиропа, состояла из 42 детей в возрасте от 3 до 28 мес (средний возраст 1.21 ± 0.54 года, средние суточные дозы вальпроата 50.20 ± 23.04 мг/кг). Средние (медианные) значения ФК-параметров, оцененных программой NPEM, представлены в табл. 7.14. Статистически значимые различия ($p < 0.01$) в значениях объемов распределения были установлены для этой популяции по сравнению со взрослыми пациентами с помощью критерия Стьюдента.

Различные популяционные исследования демонстрировали зависимость ФК вальпроата от возраста (или массы тела — для детей), постоянно получающих противосудорожную монотерапию этим препаратом. Пред-

ставленные данные для различных возрастных групп пациентов (возраст от 0.25 до 53 лет) подтверждают эти выводы и демонстрируют в среднем снижение клиренса вальпроата с возрастом и достижение им значений, характерных для взрослых пациентов, приблизительно к 10 годам (рис. 7.34).

Изучение клинической значимости влияния степени связывания вальпроата белками плазмы на его фармакокинетику. Клиренс препаратов, в высокой степени связывающихся белками плазмы, элиминирующихся в основном путем биотрансформации и имеющих низкие значения индекса печеночной экстракции, таких, как вальпроат, зависит от активности метаболизирующих ферментов и степени связывания. Для таких препаратов различные заболевания, взаимодействия лекарственных препаратов и многие другие причины могут приводить к клинически значимым изменениям степени связывания в плазме [146]. Уникальностью вальпроата заключается в том, что зависимость степени связывания от его концентрации в крови может проявляться даже в среднем терапевтическом диапазоне (50-150 мг/л). Существует также мнение, что для некоторых пациентов могут требоваться очень высокие концентрации препарата в крови (более 100 мг/л), а такие уровни вальпроата ассоциируют с нелинейным ростом свободной фракции препарата в крови и возрастанием риска побочных явлений [214,487]. Считается, что *in vivo* скорость процесса биотрансформации вальпроата является нелинейной функцией от его несвязанной концентрации в крови и что такое поведение препарата может быть описано кинетикой

Таблица 7.14. Значения ФК-параметров вальпроата, оцененные программой NPEM для детей младшего возраста

Параметр	Дети младшего возраста
$K_{abs}, 1/ч$	0.67 ± 0.74
$K_{el}, 1/ч$	0.085 ± 0.060
VS1, л/кг	0.20 ± 0.12

Примечание. Результаты представлены как медиана \pm стандартное отклонение.

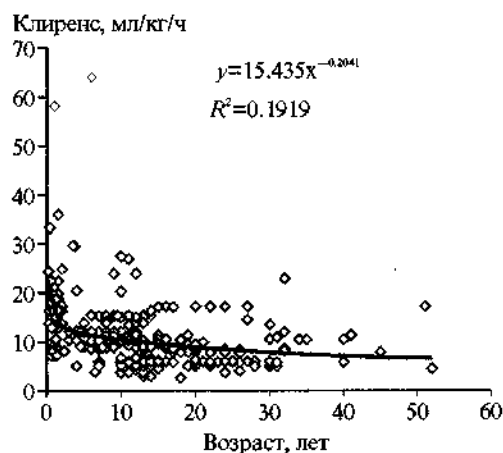


Рис. 7.34. Зависимость клиренса вальпроата от возраста.

Михаэлиса—Ментен [487]. Такая зависимость может приводить к кажущемуся увеличению общего клиренса вальпроата при высоких дозах. Клиническая значимость снижения степени связывания зависит от наличия изменений в процессе биотрансформации [487]. В отсутствие изменений активности микросомальных ферментов снижение степени связывания вальпроата белками плазмы приводит к кажущемуся снижению общей стационарной концентрации вальпроата без соответствующего изменения уровня свободного препарата в крови. Если соответствующие изменения процесса биотрансформации вальпроата происходят, общая концентрация препарата в крови меняется в зависимости от преобладания одного из этих двух механизмов. В таких клинических ситуациях мониторинг свободного вальпроата в крови может оказаться более информативным [203,329,487,591].

Имеющиеся данные ТЛМ вальпроата в нашем исследовании относились в основном к молодым пациентам (средний возраст взрослой популяций 22-24 года), не имеющим заболеваний, влияющих на процесс связывания препарата в крови. Повторное проведение процедуры ТЛМ у некоторых пациентов позволило на основе моделирования косвенно оценить клиническую значимость изменения степени связывания вальпроата, происходящего из-за колебаний его концентрации в интервале дозирования. В ходе ТЛМ у всех пациентов измерялась только общая концентрация вальпроата. Если с ростом концентрации после наращивания получаемой дозы вальпроата нелинейность процесса связывания начинает значительно влиять на ФК препарата (по сравнению с другими случайными факторами), прогноз изменений уровня общего вальпроата в крови после соответствующего изменения режима дозирования на основе линейной однокамерной модели будет иметь неслучайную ошибку.

Для сравнительного анализа были выделены две группы пациентов, получавших монотерапию депакином или депакином-хроно. Первая группа состояла из 25 пациентов, у которых получаемые суточные дозы вальпроата были увеличены в 1.5-2 раза между повторным проведением процедуры ТЛМ (корректировка терапии). Вторая группа состояла из 44 пациентов, которые повторно проходили процедуру ТЛМ только для контроля уровня вальпроата в крови, их терапия не менялась между консультациями. Временной интервал между повторным проведением процедуры ТЛМ (глубина прогноза) был различен (от 1 до 25 мес), в среднем составлял 6-7 мес.

Как и раньше, для оценки точности прогноза на основе первой пары измерений концентрации у каждого пациента идентифицировались его индивидуальные значения ФК-параметров. Прогноз значений концентраций с учетом изменений массы тела и получаемого режима дозирования (если менялся) осуществлялся как планирование будущей терапии. Рассчитанные популяционные модели для вальпроата и формы вальпроата с КВ использовались как априорная информация. Полученные результаты (табл. 7.15, рис. 7.35) демонстрируют отсутствие неслучайной ошибки прогноза (среднее значение МЕ незначи-

мо отличается от нуля) и близкие значения параметров точности прогноза для обеих групп пациентов. Кроме того, не была выявлена зависимость точности прогноза от его глубины для обеих групп пациентов (рис. 7.36).

Представленные результаты показывают, что линейная однокамерная ФК-модель, применявшаяся для описания поведения вальпроата в организме, не имеет тенденции переоценивать или недооценивать прогнозируемые общие концентрации вальпроата в крови при изменении режима дозирования у рассмотренной популяции пациентов. Таким образом, для пациентов без выраженных изменений степени связывания вальпроата в крови, получающих монотерапию вальпроатом, мониторинг свободной фракции препарата, скорее всего, не даст дополнительной полезной информации об индивидуальной фармакокинетике. Полученные выводы согласуются с заключением авторов [203].

7.2.5. Популяционное моделирование фармакокинетики фенobarбитала

Фенobarбитал. Фармакокинетика. Данные литературы. Фенobarбитал применялся для лечения эпилепсии с 1912 года. Пожалуй, только бромид имеет более длинную историю клинического применения. Фенobarбитал по-прежнему остается одним из широко применяемых ПП.

Всасывание. Концентрация в крови. Большинство лекарственных форм фенobarбитала содержат его натриевую соль, поскольку она хорошо растворима в воде. Абсолютная биодоступность фенobarбитала при приеме внутрь обычно превышает 90% [88,565], т.е. фенobarбитал после внутримышечного и перорального введения всасывается практически полностью.

Авторы работы [565] изучали кинетику фенobarбитала у здоровых добровольцев и больных эпилепсией, постоянно получающих карбамазепин или фенитоин. Среднее время полураспада было практически одинаковым при внутримышечном введении (0.73 ч) и приеме внутрь (0.64 ч). Время достижения пиковых концентраций ранжировалось в интервале 2-5 ч и было несколько короче при пероральном введении. Однократный прием 100 мг фенobarбитала внутрь создавал максимальную концентрацию

Таблица 7.15. Результаты оценки точности прогноза на основе моделирования ФК вальпроата

Параметры	Группа 1	Группа 2
Число прогнозов	65	141
Возраст, лет	16.9±9.4 (5-42)	14.6±9.03 (3-25)
Средние стационарные концентрации вальпроата в крови, мг/л	105.3±40.5 (после повышения дозы)	108.2±35.13
МЕ, % от измеренной концентрации	-2.3±18.7	1.2±16.4
МАЕ, % от измеренной концентрации	15.3±11	13.6±9.5

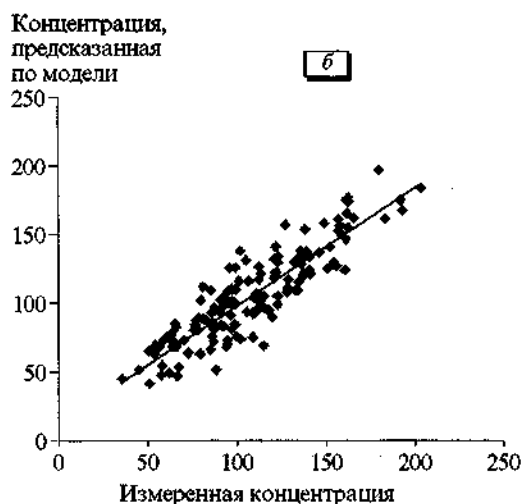
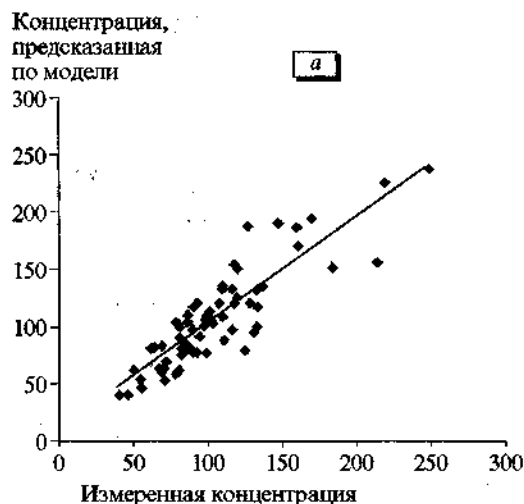


Рис. 7.35. Регрессионная зависимость между измеренными и предсказанными по модели концентрациями препарата в крови. Монотерапия вальпроатом.

а — 1-я группа, 65 прогнозов; б — 2-я группа, 141 прогноз.

в крови в пределах 2-4 мг/л, однократное внутривенное введение 130 мг фенобарбитала создавало в первый момент концентрацию в крови около 5 мг/л и за 12 ч уровень препарата в крови медленно снижался до 3 мг/л.

Процесс элиминации. Элиминация фенобарбитала происходит за счет почечного выведения неметаболизированного препарата и биотрансформации с последующим выведением полученных метаболитов почками. Приблизительно 20-25% неизмененного фенобарбитала выводится почечным путем у взрослых пациентов с большой межиндивидуальной вариабельностью [88].

Основным метаболитом фенобарбитала является 2-п-гидроксифенобарбитал, приблизительно 20-30% введенной дозы в результате биотрансформации превращается в этот метаболит, обладающий слабым про-

тивосудорожным действием. Вторым по значению путь его метаболизма — по аминогруппе в виде N-гидроксифенобарбитала, этот метаболит составляет примерно 25-30% общего фенобарбитала, присутствующего в организме [88].

Выведение фенобарбитала из плазмы обычно описывается процессом первого порядка, или так называемой линейной кинетикой. Этот препарат имеет наибольший период полувыведения по сравнению со «старыми» ПП. Значения этого ФК-параметра фенобарбитала варьируются в зависимости от возраста. Так, у взрослых $T_{1/2}$ фенобарбитала ранжируется в интервале 50-120 ч. Авторы работы [393] нашли, что у новорожденных в течение первых четырех недель жизни период полувыведения фенобарбитала экспоненциально снижается (в среднем от 115 ч в конце первой недели жизни до 67 ч к концу четвертой недели).

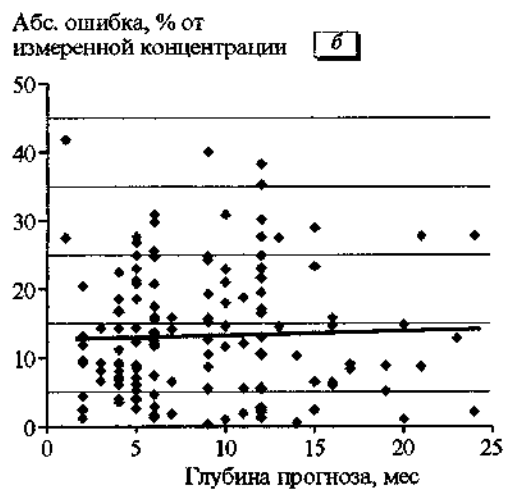
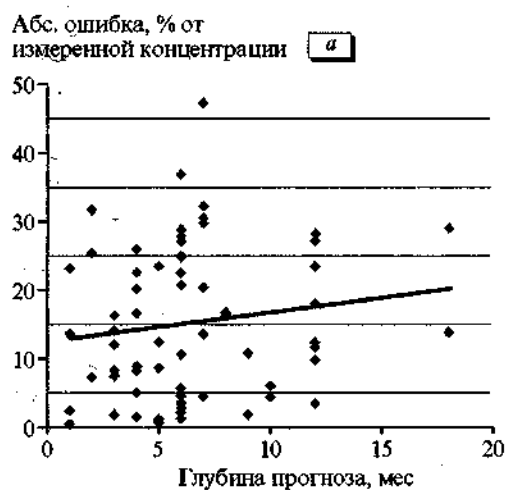


Рис. 7.36. Зависимость показателя точности прогноза (MAE) на основе популяционной модели и данных ТЛМ от промежутка времени между консультациями (глубина прогноза, мес). Монотерапия вальпроатом.

а — 1-я группа, 65 прогнозов; б — 2-я группа, 141 прогноз.

При постоянном дозировании фенобарбитала его стационарный уровень в крови устанавливается приблизительно через 3 нед (15-20 дней) у взрослых [98] и приблизительно через 1.5 нед у детей. За счет длительного времени полувыведения фенобарбитала даже при приеме препарата 1 раз в сут колебания стационарной концентрации в крови в интервале дозирования обычно не превышают 10-15% от среднего стационарного уровня. Общий клиренс оценивается как 3.7 ± 0.7 мл/ч/кг.

Связывание. Распределение. По сравнению с фенитоином и вальпроевой кислотой фенобарбитал имеет более низкую степень связывания белками плазмы. Приблизительно 45% фенобарбитала связывается белками плазмы у взрослых пациентов [88]. Степень связывания снижается у женщин в период беременности до 30-40% и у новорожденных [578].

Публикуемые в литературе значения кажущегося объема распределения этого препарата несколько различаются. После однократного внутривенного введения объем распределения фенобарбитала был оценен как 0.54 л/кг у добровольцев и 0.61 л/кг у пациентов с эпилепсией на фоне приема других ПП [565]. У новорожденных объем распределения фенобарбитала достигал 1.0 л/кг [393].

Концентрация фенобарбитала в спинномозговой жидкости хорошо коррелирует с концентрацией свободной фракции препарата в крови [525].

Среднее значение отношения концентраций «спинномозговая жидкость—плазма» для фенобарбитала равно 0.46 ± 0.12 , среднее значение отношения концентраций «головной мозг—плазма» было оценено как 0.59 ± 0.21 [525] (хотя некоторые авторы оценивали последнее соотношение как 1:1). Кроме того, авторы работы [525] констатировали наличие значимой корреляции между концентрацией фенобарбитала в плазме и головном мозге, что говорит в поддержку применения мониторинга уровня препарата в крови при проведении противосудорожной терапии. Фенобарбитал достаточно медленно распределяется в тканях головного мозга, и, хотя полное равновесие не достигается в течение 1 ч, терапевтическая концентрация препарата в мозге создается уже через 3 мин после внутривенного введения нагрузочной дозы фенобарбитала [525].

С учетом фактора коррекции по рН уровень препарата в слюне и свободной фракции в плазме оказались равными и составляли $43.1 \pm 5.2\%$ содержания препарата в плазме [208].

Взаимодействие с другими препаратами. Влияние фенобарбитала на некоторые лекарственные препараты при их совместном применении проявляется в индуцировании ферментативной трансформации этих лекарств. Фенобарбитал является потенциальным индуктором биотрансформации большого числа лекарственных препаратов, он может стимулировать самые разные пути метаболизма, снижая эффект фармакотерапии. Нет подтверждения его воздействия на процесс абсорбции других препаратов. Поскольку всего 45% фенобарбитала связывается белками плазмы, не замечено его существенное влияние посредством ме-

ханизма замещения в связанных с белками плазмы комплексах [88].

Фенобарбитал может влиять на уровень в крови других препаратов. Так, концентрации в крови *вальпроевой кислоты* [88] и *карбамазепина* [157,362] часто снижаются при комбинированной терапии. Отношение уровня в крови основного метаболита карбамазепина к уровню самого препарата часто возрастает в присутствии фенобарбитала.

Фенобарбитал индуцирует биотрансформацию и других лекарственных препаратов, например, клиренс *теофиллина* возрастает в его присутствии [208].

Индукция метаболизма *антикоагулянтов*, например, *варфарина*, может стать причиной возникающих клинических проблем при отмене или назначении фенобарбитала. В обоих случаях доза антикоагулянта должна быть пересмотрена [208]. Однако авторы отмечают широкую вариабельность индивидуальных значений степени самого процесса индукции. Это говорит о необходимости проведения мониторинга при совместном применении фенобарбитала и антикоагулянтов.

Поскольку при лечении эпилепсии достаточно часто применяется комбинированная терапия, невозможно не учитывать взаимовлияние антиконвульсантов. Клинически наиболее существенное взаимовлияние отмечено при совместном приеме фенобарбитала и *вальпроевой кислоты*, и проявляется оно в ингибировании элиминации фенобарбитала вальпроатами [88]. У различных пациентов это взаимовлияние выражено в разной степени, но у некоторых концентрация фенобарбитала в крови может вырасти практически на 100%, что приводит к необходимости коррекции режима дозирования. В среднем приходится снижать дозы фенобарбитала на 40-50%.

Работа [170] посвящена изучению ФК-взаимовлияния фенитоина, вальпроатов, фенобарбитала и карбамазепина при их различных сочетаниях в составе комбинированной терапии эпилепсии. Эта работа представляет проспективное контролируемое исследование по изучению ФК-изменений, возникающих при снижении дозы или при отмене одного из ПП. Приведем наиболее важные результаты:

- 1) концентрация фенобарбитала в крови снижалась в среднем на 30% при отмене фенитоина;
- 2) общая концентрация карбамазепина возрастала в среднем на 48%, а концентрация его свободной фракции увеличивалась на 30% при отмене фенитоина;
- 3) концентрация вальпроатов возрастала в среднем на 19% при отмене фенитоина;
- 4) концентрация вальпроатов возрастала в среднем на 42% при отмене карбамазепина;
- 5) концентрация фенитоина снижалась в среднем на 26% при отмене карбамазепина;
- 6) концентрация свободной фракции фенитоина снижалась в среднем с 0.11 до 0.07 при отмене вальпроатов;
- 7) общая концентрация и концентрация свободной фракции карбамазепина возрастала в среднем на 10 и 16% соответственно при отмене вальпроатов, что

сопровождалось снижением в среднем на 24% общего уровня основного метаболита карбамазепина.

Перечисленные пункты не охватывают полностью все стороны сложного взаимовлияния этих ПП.

Еще один важный вывод, сделанный авторами работы [170], состоит в том, что измерение свободной фракции этих ПП в ходе ТЛМ не дает дополнительной клинической информации, по сравнению с измерениями общей концентрации препаратов в плазме.

Побочные эффекты. Считается, что среди всех «старых» ПП фенобарбитал в большей степени вызывает дозозависимые побочные реакции, хотя серьезные побочные эффекты достаточно редки [88,98]. При уровнях препарата выше 70 мг/л развивается патологическая сонливость или кома. Уровень 80-150 мг/л часто рассматривается как летальный.

Терапевтический лекарственный мониторинг. У большинства больных эпилепсией нижняя граница эффективной концентрации фенобарбитала в плазме находится вблизи уровня 10 мг/л [98]. Однако больным с тяжелыми формами эпилепсии для устранения припадков часто требуются более высокие концентрации этого препарата (20 мг/л). Авторы работы [393] считают, что для предотвращения эпилепсии у новорожденных часто нужны концентрации фенобарбитала порядка 15-30 мг/л. Различные исследователи оценивали терапевтические рамки для фенобарбитала по-разному: как 15-40 или 15-25 мг/л [88]. Отсутствие единодушия в оценке верхней границы коридора, возможно, объясняется тем, что побочные проявления часто развиваются скрыто. Некоторые авторы предлагают согласиться с мнением исследователей, оценивающих верхнюю границу терапевтического коридора как 30 мг/л. Многие исследователи признают, что некоторые больные переносят и более высокие концентрации фенобарбитала в плазме без обычных побочных эффектов с хорошим результатом в лечении эпилепсии. Часто уровни 15-40 мг/л считаются необходимыми для адекватного терапевтического эффекта [208].

Считается, что у взрослых пациентов дневные поддерживающие дозы фенобарбитала из расчета 1.5-4.0 мг/кг приводят к созданию стационарных концентраций в крови в пределах рекомендованных терапевтических рамок 15-40 мг/л. Поскольку препарат выводится достаточно медленно, поддерживающие дозы могут даваться один раз в сутки. Даже для лечения детей обычно нет необходимости делить эти дозы на 2 и более приемов. Анализ литературы не позволяет однозначно сказать, развивается или нет толерантность при постоянном приеме фенобарбитала. Однако встречаются работы [156], в которых этот эффект наблюдался и изучался у лабораторных животных.

Тщательный мониторинг уровня препарата в крови и снижение доз могут быть необходимы для пациентов с болезнями почек и печени [84]. Кроме того, мониторинг полезен в период беременности [578].

Фенобарбитал. Индивидуализация дозирования. Известно довольно мало работ, в которых исследуется соотношение между устанавливаемым стационарным уровнем концентрации фенобарбитала в крови и соответствующей дозой, принимаемой внутрь.

Так, авторы работы [98] обнаружили, что у взрослых прием 1 мг/кг/сут фенобарбитала обеспечивает уровень концентрации в плазме около 10 мг/л, доза 2 мг/кг/сут — уровень препарата около 20 мг/л, доза 3 мг/кг/сут — уровень препарата около 30 мг/л. Различия в оценках средних концентраций в крови при одних и тех же дозах препарата могут объясняться и неоднородностью рассматриваемых популяций, и сравнительно небольшим числом пациентов, включенных в исследование. Однако большинство авторов сходились во мнении о наличии зависимости между получаемой дозой фенобарбитала и создаваемой концентрацией препарата в плазме у популяции в целом. Кроме того, считалось, что у отдельного субъекта, принимающего фенобарбитал, существует простая линейная зависимость между дозой и уровнем препарата в плазме [208].

Полученная в нашем исследовании зависимость создаваемого уровня препарата в крови от получаемой суточной дозы фенобарбитала для популяции взрослых пациентов, постоянно получающих монотерапию фенобарбиталом, представлена на рис. 7.37. Несмотря на наличие значимой корреляции между уровнем препарата и получаемой дозой ($r=0.64$ ($p<0.01$)), для одного и того же значения суточной дозы (мг/кг/сут) создаваемые уровни препарата в крови могут различаться в 4-5 раз.

При проведении ТЛМ нами было замечено некоторое изменение стационарных уровней фенобарбитала в крови пациентов в различные периоды терапии при получении ими одних и тех же доз препарата. Обычно между измерениями концентрации препарата в крови проходило от полугода до года, амплитуда колебаний во времени средних стационарных концентраций при этом не превышала 15-20%. Этот факт также говорит в пользу проведения терапевтического лекарственного мониторинга уровня фенобарбитала и своевременной корректировки доз препарата.

Фенобарбитал. Популяционное моделирование. В табл. 7.16 представлены полученные с помощью про-

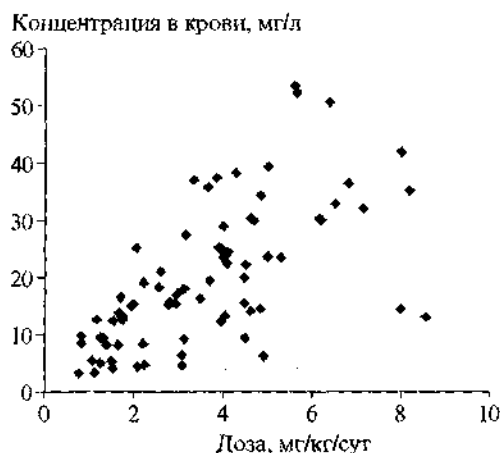


Рис. 7.37. Зависимость стационарной концентрации фенобарбитала в крови от получаемой суточной дозы препарата. Популяция взрослых пациентов, получавших монотерапию фенобарбиталом.

граммы NPEM значения ФК-параметров линейной однокамерной модели с всасыванием, применявшейся для описания поведения фенобарбитала в организме 78 взрослых пациентов, больных эпилепсией, постоянно получавших фенобарбитал в качестве противосудорожной монотерапии. Средний возраст популяции был оценен как 24.60 ± 8.66 лет, средние дозы фенобарбитала — 3.61 ± 1.90 мг/кг/сут.

Поскольку по данным литературы порядка 20-25% фенобарбитала выводится почечным путем, параметр скорости выведения почечным путем $K_{\text{соче}}$, используемый программой как дескриптор клиренса креатинина, фиксировался нами как 0.000037 для взрослых и 0.00004 [$\text{ч} \cdot \text{мл} / \text{мин} / 1.73 \text{ м}^2$]⁻¹ для детей.

Популяционное значение общего клиренса фенобарбитала по имеющимся данным было оценено

Таблица 7.16. Популяционные значения ФК-параметров поведения фенобарбитала в организме

Параметр	Популяция взрослых пациентов
$K_{\text{abs}}, 1/\text{ч}$	1.90 ± 1.35
$K_{\text{el}}, 1/\text{ч}$	0.034 ± 0.022
$VS1, \text{л/кг}$	0.33 ± 0.36

Примечание. Результаты представлены как медиана \pm стандартное отклонение.

как 8.82 ± 5.17 мл/ч/кг. Это значение оказалось несколько выше, чем встречающиеся в литературе оценки. Например, авторы [237] наблюдали постепенное снижение значений клиренса фенобарбитала со значений порядка 12 мл/ч/кг, характерных для детей первых лет жизни, до значений порядка 4 мл/ч/кг у подростков и взрослых пациентов. В работе [565] значение клиренса было оценено как 3.8 мл/ч/кг у взрослых пациентов, а в работе [584] для взрослых пациентов с нормальной массой тела было приведено среднее значение клиренса фенобарбитона порядка 4.7 мл/ч/кг. Полученные нами относительно высокие значения общего клиренса фенобарбитала могут быть объяснены выраженной межиндивидуальной вариабельностью значений ФК-параметров (64% для значений константы скорости элиминации K_{el} и 109.2% для значений кажущегося объема распределения препарата $VS1$) в изучаемой популяции пациентов.

Фенобарбитал. Практические рекомендации для проведения ТЛМ и индивидуализации дозирования

1. Поскольку фенобарбитал очень медленно выводится и имеет незначительные колебания уровня препарата в крови в пределах интервала дозирования ($C_{\text{max}}/C_{\text{min}} < 2$), при прогнозировании его концентрации в ответ на изменение режима дозирования можно опираться на так называемую среднюю стационарную концентрацию препарата в крови. Типичная ФК-кривая пациента, постоянно получающего фенобарбитал (100 мг три раза в сут), приведена на рис. 7.38-7.39 (представлены различные временные отрезки кривой). Видно, что колебания препарата в пределах интервала дозирования незначительные. На рис. 7.38 последняя часть кривой (24 ч) моделирует медленное выведе-

ние фенобарбитала из крови при отмене препарата. Время полувыведения фенобарбитала у этого пациента было оценено как 55 ч.

2. D-оптимальная стратегия для индивидуализации дозирования фенобарбитала состоит из трех моментов времени в интервале дозирования: непосредственно перед очередным приемом препарата, через 0.5 и 3 ч после получения очередной дозы фенобарбитала. Для стратегии «пик—спад» рекомендуется измерять концентрации препарата непосредственно перед очередным его приемом и затем через 1.5-2.5 ч после приема препарата.

3. Моделирование показало, что для фенобарбитала, если нет возможности организовать измерения концентрации в соответствии со стратегией «пик—спад», даже одно измерение уровня препарата в крови (желательно перед очередным приемом) дает достаточно хорошие результаты прогноза при индивидуализации дозирования. Однако надо заметить, что с учетом вариабельности индивидуальных ФК-реакций на проводимую терапию дополнительные измерения позволяют повысить точность оценок индивидуальных значений ФК-параметров и снизить ошибку прогноза. Кроме того, применение программы USC*PACK дает возможность проводить измерения в любой момент времени в течение интервала дозирования, это дополнительное преимущество при характерном для фенобарбитала дозировании препарата (один раз в сутки, на ночь) и проведении измерений утром через 10-12 ч после приема его очередной дозы.

7.3. Оптимизация антибактериальной терапии

7.3.1. Фармакокинетика

Применение антибактериальных средств имеет свои особенности, многие из которых обусловлены их ФК и ФД. Одним из основных принципов применения антибиотиков является выбор режима дозирования, позволяющего обеспечить терапевтические концентрации в биологических жидкостях и тканях организма на протяжении всего курса терапии. Средняя терапевтическая концентрация, зависящая от вида возбудителя, его локализации и тяжести заболевания, должна превышать минимальную ингибирующую. Оптимальный выбор режима дозирования возможен только с учетом ФК назначаемого препарата. С точки зрения ФК при выборе антибиотика и пути его введения необходимо учитывать его биодоступность, степень связывания белками плазмы, способность проникать в те или иные органы и ткани, основные пути элиминации. Параметры всех этих процессов будут во многом определять время наступления и интенсивность фармакологического эффекта антибактериальной терапии. Выбор режима дозирования в большой степени зависит от скорости элиминации антибиотика, показателей процесса биотрансформации и экскреции. Поскольку основным путем экскреции многих антибиотиков являются почки, состояние почечной функции во многом определяет элими-

нацию этих препаратов. Как мы говорили, обычно в качестве показателя почечной функции используют клиренс эндогенного креатинина. Оригинальный метод оценки клиренса креатинина по измерениям уровня последнего в крови подробно представлен нами в Приложении. Программа USC*PACK позволяет вводить несколько измерений креатинина в крови и тем самым отслеживать соответствующие изменения почечной функции, что особенно важно для пациентов с нестабильной почечной функцией и пациентов, проходящих процедуру диализа. Кроме того, при назначении антибиотика необходимо учитывать взаимовлияние лекарств при их комбинировании.

7.3.2. Индивидуализация режимов дозирования антибиотиков с низкими значениями терапевтических индексов

Задача выбора оптимального режима дозирования становится особенно актуальной при назначении антибиотиков с малой шириной терапевтического диапазона, например, аминогликозидов и ванкомицина. Так, для гентамицина и тобрамицина терапевтической считается стационарная концентрация в крови порядка 4-10 мг/л и соответствующий минимальный уровень в конце интервала дозирования порядка 0.5-1.5 мг/л, концентрации выше 12 мг/л часто ассоциируются с лекарственными осложнениями. Для успешной терапии амикацином часто требуются концентрации от 1-8 мг/л в конце интервала дозирования до пиковых стационарных концентраций порядка 20-50 мг/л, хотя при пиковых концентрациях этого препарата в крови выше 40 мг/л возрастает риск побочных эффектов. Для ванкомицина рекомендуются соответственно пиковые уровни 25-45 мг/л и минимальные в интервале дозирования — 5-10 мг/л, при пиковых концентрациях выше 80-100 мг/л растет вероятность ототоксичности, а превышение минимальными концентрациями уровня 20-30 мг/л ассоциируется с риском нефротоксичности.

Фармакокинетика различных аминогликозидных антибиотиков похожа. Вводятся эти препараты в основном внутримышечно или внутривенно, поскольку они практически не всасываются из ЖКТ. Кажущийся объем распределения порядка 0.15-0.30 л/кг. Эти антибиотики практически полностью выводятся почками в неизменном виде, периоды полужизни этих препаратов из крови у пациентов с нормальной почечной функцией достаточно короткие и оцениваются как 2-2.5 ч. Нарушения функции почек существенно влияют на период полувыведения аминогликозидов и могут приводить к его удлинению в 6-7 раз.

Ванкомицин при приеме внутрь практически не всасывается, вводится в основном внутривенно капельно. У пациентов с нормальной функцией почек до 90% ванкомицина в неизменном виде элиминирует почечным путем посредством механизма клубочковой фильтрации с периодом полувыведения порядка 4-6 ч. У пациентов с серьезными нарушениями почечной функции (клиренс креатинина ниже 40 мл/мин/1.73 м²) почечным путем в среднем выводится

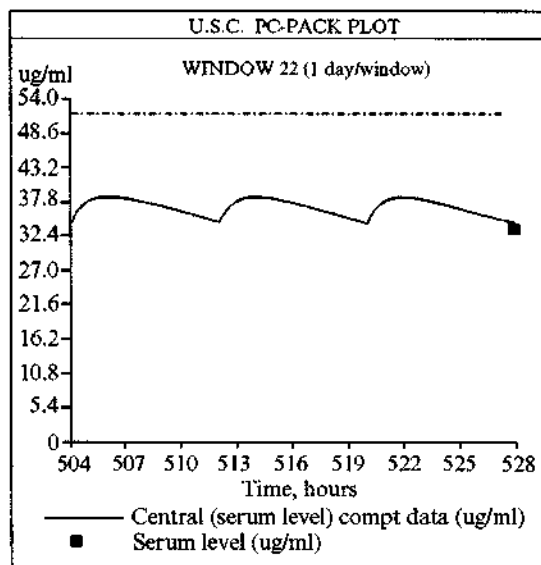


Рис. 7.38. Индивидуальная ФК-кривая (одни сутки стационарного режима дозирования: трижды в день по 100 мг) пациента, постоянно получающего фенобарбитал.

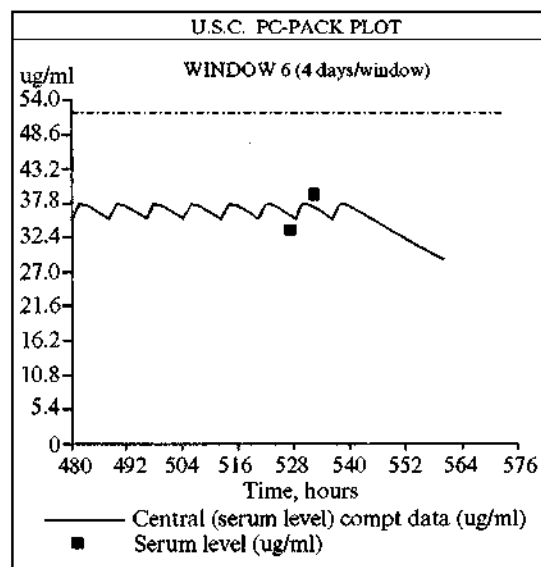


Рис. 7.39. Индивидуальная ФК-кривая пациента, постоянно получающего фенобарбитал. Режим дозирования: трижды в день по 100 мг. Последние 24 ч на кривой моделируют процесс элиминации фенобарбитала после его отмены.

только 63% неизменного антибиотика, а период полувыведения может увеличиться до 6-8 дней. Как и в случае аминогликозидных антибиотиков, такие изменения ФК, безусловно, требуют индивидуализации режима дозирования.

Выбор режимов дозирования аминогликозидных антибиотиков и ванкомицина пациентам с почечной недостаточностью имеет ряд особенностей. Во-первых, таким пациентам часто требуется нагрузочная доза антибиотика, поскольку период времени до достижения стационарного распределения у таких пациентов значительно удлиняется. Во-вторых, для под-

держания в крови терапевтической концентрации таким пациентам требуются более низкие дозы препарата и/или более продолжительные интервалы дозирования. Однако увеличение интервала дозирования препаратов с короткими периодами полувыведения, например, аминогликозидов, для пациентов с разной степенью почечной недостаточности, приводит к тому, что более продолжительное время в интервале дозирования концентрация препарата в крови будет ниже терапевтической. С другой стороны, введение меньших доз с обычной частотой может привести к созданию более низких пиковых концентраций, возможно, субтерапевтических, и более высоких значений минимальных концентраций в интервале дозирования, что может повысить риск нефротоксичности. Поэтому обычно на практике для таких препаратов применяют комбинацию снижения дозы и урежения дозирования [118].

Один из подходов предложен авторами работы [444] для корректировки режима дозирования ванкомицина пациентам с нарушением почечной функции, его основная цель — поддержать пиковую концентрацию антибиотика у пациентов с нарушением функции почек на том же уровне, что и у «средних» пациентов. Для решения этой задачи исследователи применяли снижение назначаемой суточной дозы вместе с увеличением интервалов дозирования. Для расчета суточной дозы была предложена следующая формула (клиренс креатинина Cl_C выражался в мл/мин на 70 кг): $D(\text{мг/кг}) = 0,227 \cdot Cl_C + 5,67$.

В зависимости от степени нарушения почечной функции интервал дозирования ранжируется от 8 до 48 ч. Было предложено вводить ванкомицин трижды в сутки для пациентов со значениями клиренса креатинина больше 65 мл/мин на 70 кг, один раз в день для пациентов с Cl_C в пределах 20–39 мл/мин на 70 кг и один раз в два дня в случае снижения Cl_C до значений 10–19 мл/мин на 70 кг.

Однако индивидуализация дозирования этих антибиотиков на основе ФК/ФД-моделирования дает лучшие результаты, чем на основе приближенных формул и номограмм. Разработанные для данных антибиотиков популяционные модели включены в программное обеспечение USC*PACK. Кроме того, как мы говорили в соответствующих разделах, в этом программном обеспечении есть подпрограммы, моделирующие диффузию препарата в глубь очага воспаления, а также фармакологический эффект от проводимой антибактериальной терапии на основе модели роста и гибели микроорганизмов. В разделах, касающихся доставки препарата к месту действия и особенностям ФД антибиотиков, мы демонстрировали графики, моделирующие профиль концентрации препарата в зависимости от размера сферического очага воспаления, а также эффективность от проводимой антибактериальной терапии как в случае системной инфекции (например, при сепсисе), так и в случае сферического очага воспаления (например, при эндокардите и абсцессе).

Кроме того, несомненным достоинством программы USC*PACK является возможность оптимиза-

ции терапии пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, которым периодически требуется процедура диализа. Назначение режима дозирования антибиотиков, элиминирующихся в основном почечным путем, без учета изменений их клиренса во время процедуры диализа, может привести к значительному снижению уровня препарата. Можно считать, что в случае аминогликозидных антибиотиков применяющихся в настоящее время оборудование для процедуры диализа дает кажущееся повышение клиренса креатинина приблизительно на 50 мл/мин по сравнению с его исходным значением у пациента. Программа позволяет вводить информацию о процедуре диализа с помощью двух фиктивных нулевых доз. Фиктивный момент введения первой дозы относится к моменту начала диализа, в модели процесса этой нулевой дозе соответствует значение клиренса креатинина на 50 мл/мин большее, чем предыдущее, оцененное у пациента по измерениям сыровоточного креатинина. Вторая фиктивная нулевая доза «вводится» в момент окончания диализа и ей опять соответствует исходное значение клиренса креатинина. Таким образом, в программе моделируется кажущееся улучшение элиминации аминогликозидов в ходе процедуры диализа.

Еще одна важная, особенно для антибактериальной терапии, функция программы USC*PACK связана с вводом значения минимальной ингибирующей концентрации и такими вычисляемыми в ходе моделирования показателями, как отношение пиковой и минимальной концентрации к установленному значению МИК, время превышения моделируемым профилем концентрации значения МИК в течение интервала дозирования, отношение площади под ФК-кривой в интервале дозирования к значению МИК (AUC/МИК), площадь между профилем концентрации и МИК. Эти показатели могут использоваться для оценки эффективности терапии антибиотиками, а также для сравнения различных вариантов режима дозирования.

Преимущества индивидуализации режима дозирования различных антибиотиков на основе принципа байесовского адаптивного управления, обсуждавшиеся нами в разделе, посвященном фармакоэкономическому обоснованию рассматриваемой методики, продемонстрированы также в следующих работах: для амикацина [83], ванкомицина [259], гентамицина [279].

Возможности и особенности индивидуализации дозирования антибиотиков рассмотрим на примерах: планирование терапии гентамицином пациенту в отсутствие данных ТЛМ, ретроспективный анализ клинических данных и данных ТЛМ пациента с пиелонефритом, у которого неэффективный режим дозирования тобрамицина привел к развитию септического шока.

Клинический пример 1. Предыдущие клинические примеры относились к ситуации, когда в ходе терапии проводилась процедура ТЛМ. Измерения концентрации в крови пациентов использовались для идентификации индивидуальных значений ФК-параметров и расчета индивидуальной байесовской апостериорной модели. Совсем другая ситуация возникает в са-

мом начале терапии, когда данные ТЛМ пациента еще не были получены, а также при индивидуализации терапии (без измерений концентрации препарата) только на основе информации о пациенте (возраст, пол, масса тела, рост, сывороточный креатинин и другие клинические показатели). Мы приведем пример использования программы USC*PASC для такой оптимизации режима дозирования без данных ТЛМ. При этом в качестве ФК-параметров программой используются соответствующие популяционные значения, скорректированные с учетом индивидуальных значений ковариат пациента. В этом примере будет использоваться линейная однокамерная популяционная модель поведения гентамицина в организме.

Рассмотрим гипотетического «среднего» пациента, относительно молодого возраста, состояние которого оценивается как средней тяжести, нуждающегося в терапии гентамицином. Пусть минимальная ингибирующая концентрация в этом случае будет оценена как 2 мг/л. Уровень МИК порядка 2 мг/л означает обычно среднюю чувствительность к гентамицину. Индивидуальный ФК-профиль концентрации при получении гентамицина во многом определяется почечной функцией пациента. Допустим, клиренс эндогенного креатинина у этого пациента, рассчитанный программой по измерениям концентрации креатинина в крови, был равен $100 \text{ мл/мин}/1.73 \text{ м}^2$, т.е. почечная функция этого пациента была достаточно хорошей. Допустим, этому пациенту был назначен обычный режим дозирования гентамицина: внутривенно **80 мг трижды в сутки**. На рис. 7.40, а показан индивидуальный создаваемый ФК-профиль концентрации гентамицина в крови и в центре условной сферы, моделирующей 6-часовой постантибиотический эффект.

Концентрация гентамицина в крови этого пациента менялась в интервале дозирования от 5.5 до 0.6 мг/л. Концентрация в центре сферы, моделирующей постантибиотический эффект, примерно через сутки такого режима дозирования начинает превышать МИК.

Теперь попытаемся оценить эффект от проводимой терапии на основе модели роста и гибели микроорганизмов. Параметры такой ФД-модели выбраны с учетом, что возбудителем в данном случае была синегнойная палочка. Значения этих параметров содержатся в специальном файле программного обеспечения USC*PASC.

Рис. 7.40, б демонстрирует прогрессивный рост числа микроорганизмов, если бактерицидный эффект при этом режиме дозирования гентамицина моделируется на основе концентрации препарата в крови. Надо заметить, что пиковые концентрации гентамицина в крови порядка 5 мг/л часто ассоциируют с неэффективной терапией. Это подтверждает результаты моделирования — концентрации гентамицина в крови пациента, создаваемые таким режимом дозирования, скорее всего, не являются адекватными для достижения положительного эффекта.

Рисунок 7.40, в демонстрирует моделируемый эффект от проводимой терапии с учетом 6-часового постантибиотического эффекта. Интересно, что тера-

пия становится успешной, но только по прошествии времени, за которое концентрация в центре гипотетической сферы, моделирующей микроорганизм, начинает превышать уровень МИК. Следовательно, с учетом 6-часового постантибиотического эффекта через достаточный промежуток времени, характеризующийся значительным ростом микроорганизмов, такой режим дозирования гентамицина может оказаться эффективным против данного возбудителя.

Допустим теперь, что этому же пациенту был назначен режим дозирования **240 мг гентамицина один раз в сутки**. Рассмотрим аналогичные графики (рис. 7.41, а — в), рассчитанные программой для нового режима дозирования.

График на рис. 7.41, а явнее, чем в предыдущем случае, позволяет увидеть, что профиль концентрации препарата в центре сферы, моделирующей постантибиотический эффект, следует за профилем его концентрации в крови с 6-часовым временным лагом. Создаваемые в крови высокие концентрации препарата быстро снижаются благодаря хорошей почечной функции этого пациента. В течение достаточно продолжительного времени в интервале дозирования концентрация препарата в крови остается ниже МИК, что приводит к резкому неконтролируемому росту микроорганизмов, а значит, терапия оказывается в этом случае неэффективной (рис. 7.41, б). Поможет ли в этом случае учет постантибиотического эффекта?

Моделирование постантибиотического эффекта (рис. 7.41, в) демонстрирует, что из-за высокого значения клиренса креатинина и достаточно продолжительного интервала дозирования наблюдается рост микроорганизмов в интервалах дозирования. Таким образом, рассматриваемый режим дозирования гентамицина оказывается неэффективным против выявленного возбудителя для этого пациента.

Посмотрим, что изменилось бы в оценках эффективности проводимой терапии, если у нашего пациента почечная функция была бы снижена, что часто наблюдается у лиц среднего и пожилого возраста. Пусть теперь значение клиренса креатинина равно $69 \text{ мл/мин}/1.73 \text{ м}^2$. Снова повторим прошлый сценарий, будем моделировать для такого пациента режим дозирования **240 мг гентамицина один раз в сутки**. Рис. 7.42, а демонстрирует индивидуальные ФК-профили концентраций гентамицина в крови и в центре сферы.

График в общем похож на полученный для пациента с нормальной почечной функцией, только минимальные концентрации у этого пациента оказались выше. Опять заметен временной лаг между концентрацией препарата в крови и в центре сферы, моделирующей 6-часовой постантибиотический эффект. Рис. 7.42, б демонстрирует эффект от проводимой терапии в зависимости от профиля концентрации гентамицина в крови. Этот результат несколько лучше, чем у пациента с нормальной функцией почек. Тем не менее создаваемые концентрации антибиотика в крови по-прежнему не позволяют остановить рост микроорганизмов. Моделирование постантибиотичес-

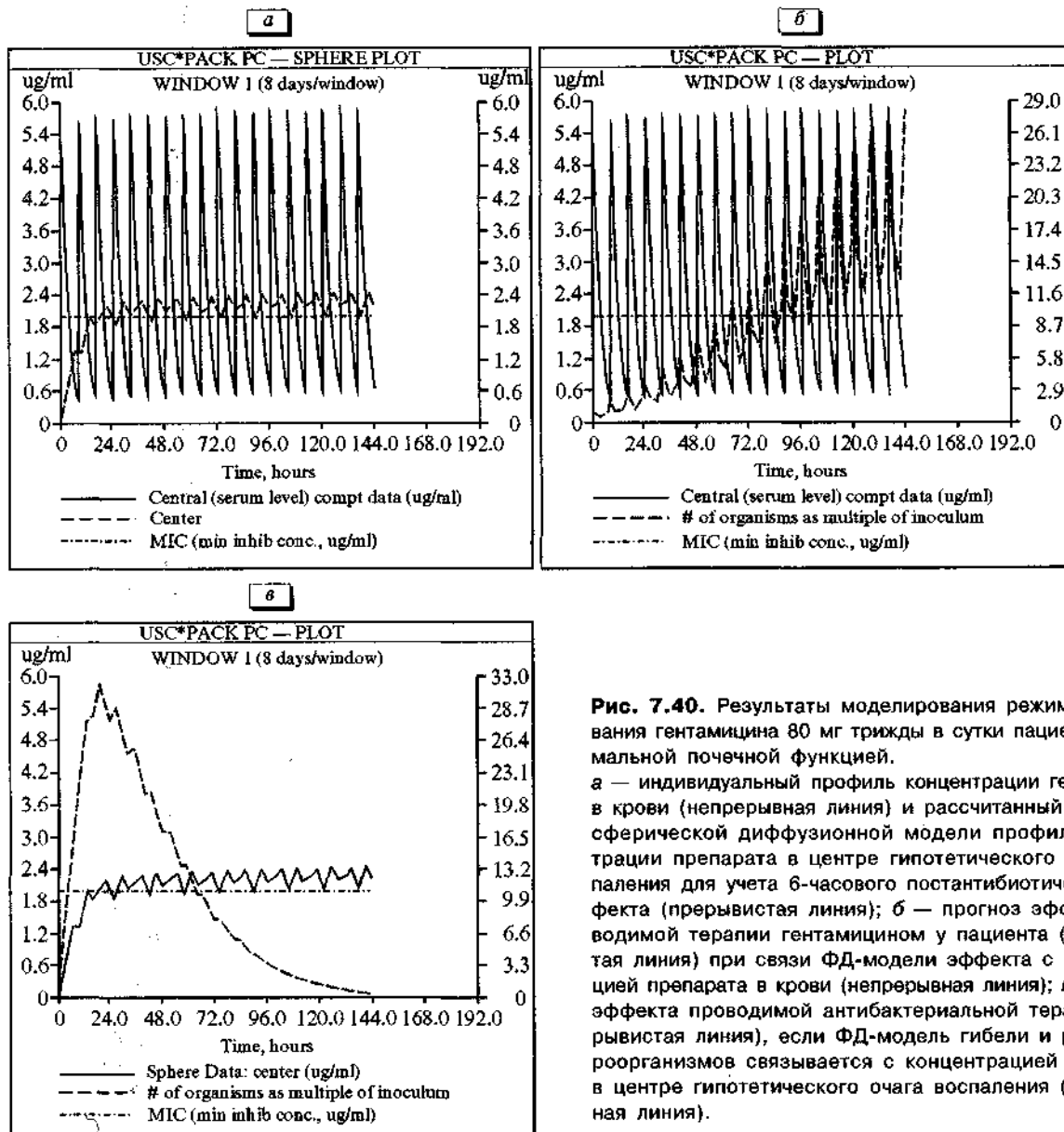


Рис. 7.40. Результаты моделирования режима дозирования гентамицина 80 мг трижды в сутки пациенту с нормальной почечной функцией.

а — индивидуальный профиль концентрации гентамицина в крови (непрерывная линия) и рассчитанный на основе сферической диффузионной модели профиль концентрации препарата в центре гипотетического очага воспаления для учета 6-часового постантибиотического эффекта (прерывистая линия); б — прогноз эффекта проводимой терапии гентамицином у пациента (прерывистая линия) при связи ФД-модели эффекта с концентрацией препарата в крови (непрерывная линия); в — оценка эффекта проводимой антибактериальной терапии (прерывистая линия), если ФД-модель гибели и роста микроорганизмов связывается с концентрацией препарата в центре гипотетического очага воспаления (непрерывная линия).

кого эффекта (рис. 7.42, в) показывает, что выбранный для этого пациента режим дозирования может оказаться успешным. Создаваемые в крови высокие пики концентрации антибиотика приводят к достаточно быстрому достижению и превышению концентрации в центре сферической модели уровня МИК. Полная гибель микроорганизмов происходит уже практически к концу третьих суток такого режима дозирования.

Мы показали, насколько разными могут оказаться прогнозируемые концентрации препарата в крови пациента и соответствующие оценки эффективности терапии в зависимости только от почечной функции пациента. Следующим важным шагом оптимизации терапии в отсутствие данных ТЛМ может быть выбор терапевтической цели для пациента и расчет с помощью программы USC*PACK оптимального интер-

вала дозирования. После чего программа позволит рассчитать оптимальные дозы в соответствии с заданным интервалом дозирования (обычно устанавливается как приемлемый компромисс между оптимальным вычисленным интервалом и реализуемым на практике). Таким образом, режим дозирования может быть выбран для пациента индивидуально с учетом его возраста, пола, массы тела и почечной функции, после чего ФК/ФД-моделирование позволяет визуализировать вероятные профили концентраций и прогнозировать возможные результаты выбранной терапии.

Кроме того, этот пример демонстрирует возможности ФК/ФД-моделирования, позволяющие сравнивать различные схемы дозирования препарата между собой, что может оказаться полезным не только для индивидуализации терапии, но и для выбора на основе популяционной модели среднего режима дозирования препарата.

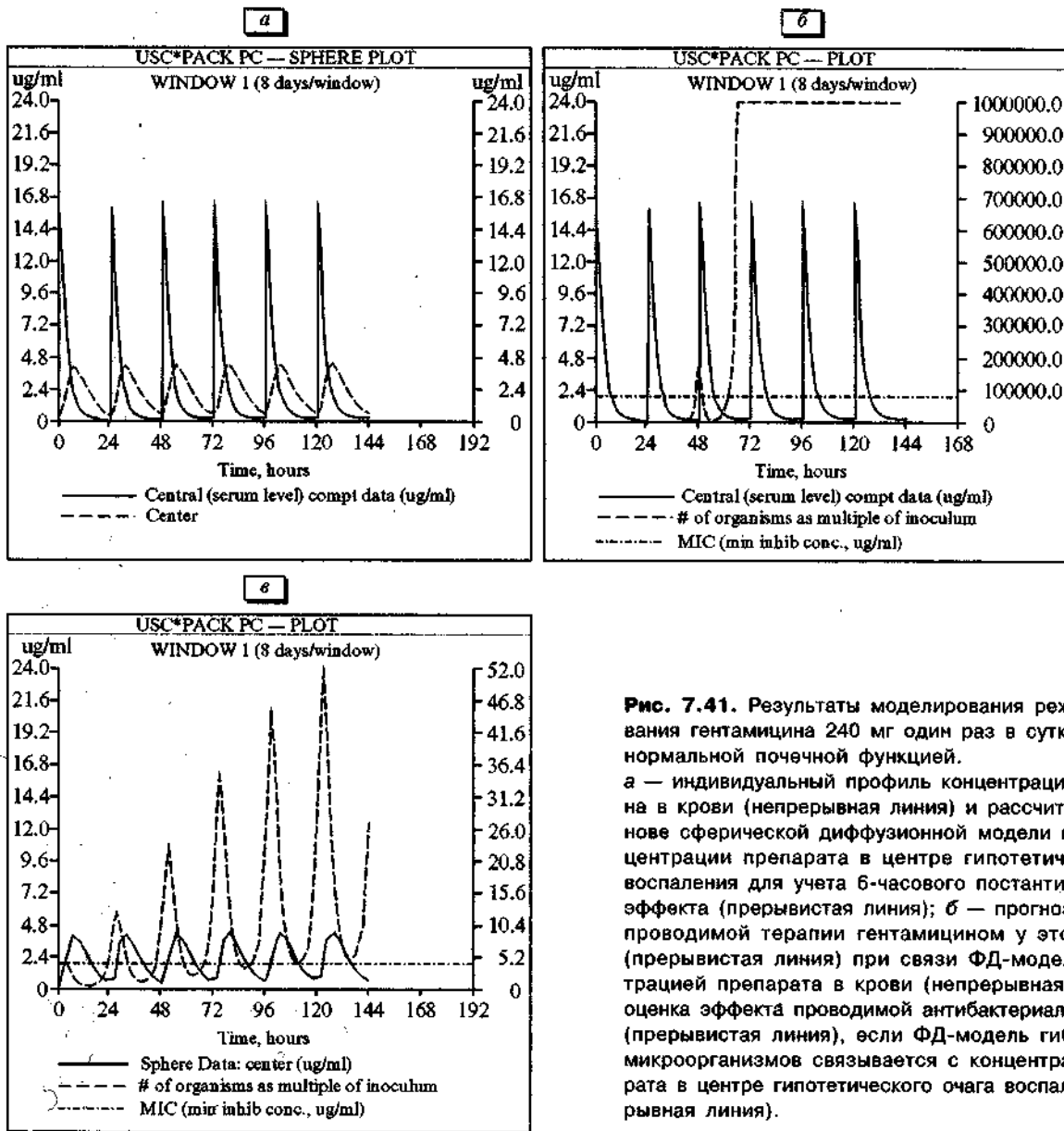


Рис. 7.41. Результаты моделирования режима дозирования гентамицина 240 мг один раз в сутки пациенту с нормальной почечной функцией.

а — индивидуальный профиль концентрации гентамицина в крови (непрерывная линия) и рассчитанный на основе сферической диффузионной модели профиль концентрации препарата в центре гипотетического очага воспаления для учета 6-часового постантибиотического эффекта (прерывистая линия); б — прогноз эффекта от проводимой терапии гентамицином у этого пациента (прерывистая линия) при связи ФД-модели с концентрацией препарата в крови (непрерывная линия); в — оценка эффекта проводимой антибактериальной терапии (прерывистая линия), если ФД-модель гибели и роста микроорганизмов связывается с концентрацией препарата в центре гипотетического очага воспаления (непрерывная линия).

Клинический пример 2 (ФК-данные анализировались ретроспективно). Пациент (женщина, 54 лет, масса тела 80 кг, 170 см рост) поступила в госпиталь с пиелонефритом. В этот момент уровень сывороточного креатинина у нее был 0.7 мг/дл. Минимальная ингибирующая концентрация была оценена как 2 мг/л. Пациентка получала тобрамицин (80 мг каждые 8-12 ч). В ходе процедуры ТЛМ были измерены уровни препарата в крови: пиковая концентрация — 4.6 мг/л и минимальная концентрация в интервале дозирования — 0.4 мг/л. Эти измерения позволили оценить индивидуальное значение кажущегося объема распределения препарата в центральной камере как 0.18 л/кг. Клинический ответ на проводимую терапию казался вполне адекватным. Тем не менее на 6-й день состояние пациентки неожиданно и довольно резко ухудшилось, развился септический шок. После этого дозы препарата были значительно увеличены до

300 мг с интервалом дозирования 12 ч. Пиковая концентрация антибиотика в крови выросла до 10.1 мг/л. В период неожиданного септического шока уровень сывороточного креатинина также вырос с 0.7 до 3.7 мг/дл, а соответствующее значение клиренса креатинина снизилось до 18 мл/мин/1.73 м². За последующие 10 дней терапии состояние больной улучшилось. К этому времени пиковые концентрации тобрамицина в крови еще несколько выросли и приблизились к уровню 12 мг/л. Пришлось снизить дозу препарата до 140 мг каждые 12-24 ч. В это время сывороточный креатинин снизился до 1.1-1.3 мг/дл, а клиренс креатинина вырос до 57 мл/мин/1.73 м².

Вся клиническая история этого пациента была введена в программу USC*PACK, но получить приближение ФК-моделью измерений концентрации тобрамицина для двух первых этапов терапии оказалось не такой уж простой задачей. Достаточно плохую ап-

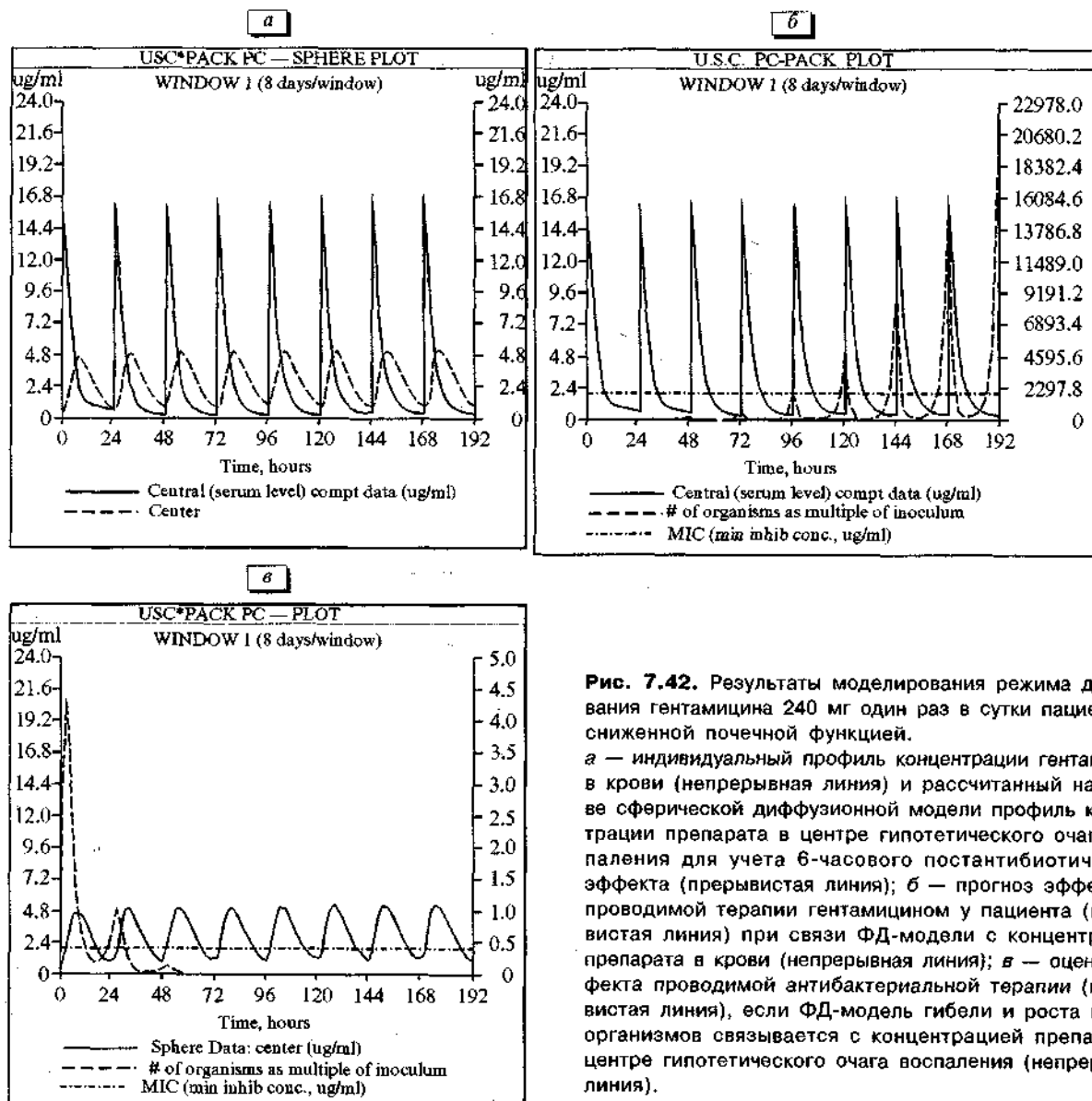


Рис. 7.42. Результаты моделирования режима дозирования гентамицина 240 мг один раз в сутки пациенту со сниженной почечной функцией.

а — индивидуальный профиль концентрации гентамицина в крови (непрерывная линия) и рассчитанный на основе сферической диффузионной модели профиль концентрации препарата в центре гипотетического очага воспаления для учета 6-часового постантибиотического эффекта (прерывистая линия); *б* — прогноз эффекта от проводимой терапии гентамицином у пациента (прерывистая линия) при связи ФД-модели с концентрацией препарата в крови (непрерывная линия); *в* — оценка эффекта проводимой антибактериальной терапии (прерывистая линия), если ФД-модель гибели и роста микроорганизмов связывается с концентрацией препарата в центре гипотетического очага воспаления (непрерывная линия).

проксимацию демонстрируют рис. 7.43, *а* и *б*. На рис. 7.43, *а* и еще яснее на рис. 7.43, *б* видно, что измерения концентрации номер 2 и 11 линейная двухкамерная ФК-модель с постоянными коэффициентами не может описать с приемлемой точностью. Поскольку имеющиеся измерения в основном относятся к периоду септического шока, особенно плохо модель приближает немногочисленные данные ТЛМ, полученные в первый период терапии, что говорит, скорее всего, о несоответствии выбранной модели имеющимся наблюдениям. Улучшить точность прогноза с помощью программы МВ удалось, разделив всю имеющуюся измерительную и соответствующую клиническую информацию о пациенте на три периода: начальный период терапии, период септического шока, период улучшения состояния в ходе антибактериальной терапии. Каждый такой набор данных был проанализирован в отдельности с помощью линейной двухкамерной популяционной модели поведения тоб-

рамицина в организме. Точность приближения при этом оказалась значительно выше, и значения индивидуальных ФК-параметров были идентифицированы для каждого набора данных, соответствующего определенному периоду исследования.

Как мы сказали, в первые 6 дней терапии, когда состояние пациента было средней тяжести, кажущийся объем распределения антибиотика в центральной камере ФК-модели (V_c) оценивался как 0.18 л/кг. На рис. 7.44, *а* показаны индивидуальный ФК-профиль концентрации тобрамицина в центральной камере модели и в центре гипотетической сферы, диаметром 0.1 мкр, диффузия в которую моделирует 6-часовой постантибиотический эффект. Обращают на себя внимание резкие колебания концентрации препарата в крови и достаточно низкие концентрации в центре сферы. Теперь рассмотрим процесс роста и гибели микроорганизмов в ходе проводимой антибактериальной терапии. Концентрации тобрамицина в крови

Рис. 7.43, а. Неудачная аппроксимация на основе индивидуальной байесовской апостериорной модели с постоянными значениями ФК-параметров измеренных концентрации (два первых периода терапии) у пациента с пиелонефритом, получавшего тобрамицин. Здесь и на рис. 7.46, а: Непрерывная линия (WgtAvg) — индивидуальная средневзвешенная ФК-кривая (изменение во времени концентрации в центральной камере модели, мг/л). Черные кружочки — измеренные значения концентрации препарата в крови.

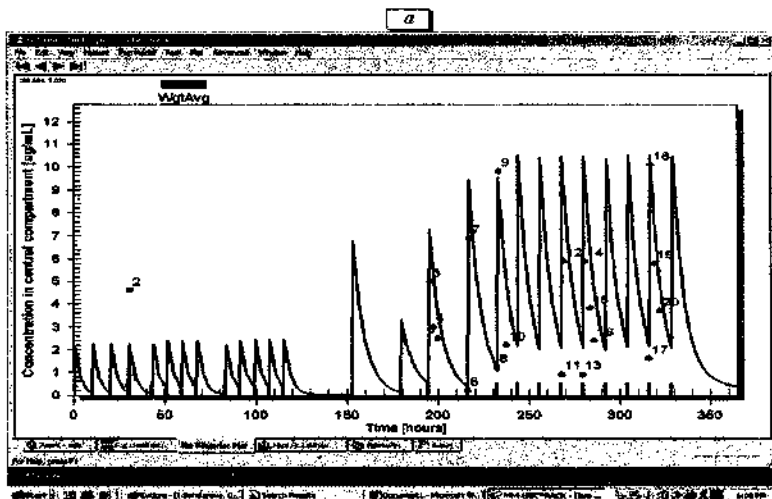
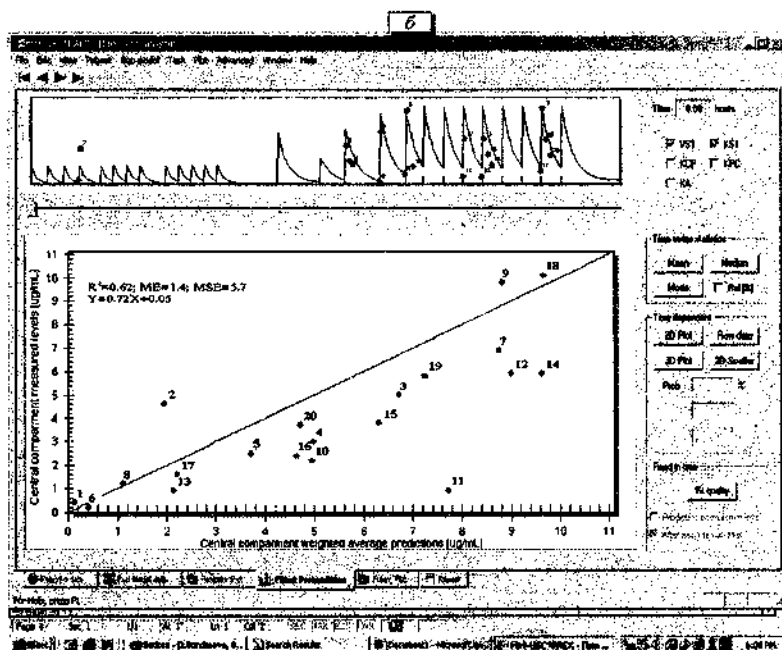


Рис. 7.43, б. Линия регрессии между измеренными (два первых периода терапии) и соответствующими концентрациями тобрамицина пациента с пиелонефритом, рассчитанными на основе индивидуальной байесовской апостериорной модели с постоянными ФК-параметрами.

Ось абсцисс — концентрация, предсказанная по модели; ось ординат — измеренная концентрация, мг/л.



пациента в этот период терапии были достаточно низкие и их пиковые значения не превышали 5 мг/л. Рис. 7.44, б демонстрирует эффект от проводимой антибактериальной терапии, моделируемый на основе концентрации антибиотика в крови, а рис. 7.44, в — на основе сферической модели постантибиотического эффекта. На обоих графиках видно, что создаваемые концентрации оказались недостаточными для проведения эффективной терапии. На рис. 7.44, б видно, что заметный рост микроорганизмов начинается после удлинения интервала дозирования (период между 120-148-м ч терапии) и становится неуправляемым к концу шестого дня терапии, когда и развился септический шок. Рис. 7.44, в подтверждает сделанные выводы на основе модели постантибиотического эффекта. Этот график также подтверждает неэффективность проводимой терапии, проявившуюся к концу шестого дня. Еще раз обратим внимание, что режим дозирования, который в первые дни был дос-

точно эффективным, привел к экспоненциальному росту микроорганизмов после того, как концентрации антибиотика в крови в течение достаточно продолжительного времени оставались ниже минимальной ингибирующей. При этом обсуждаемые результаты ФК/ФД-моделирования хорошо согласуются с клиническим состоянием самого пациента.

Уровни препарата в центральной и периферической камерах модели в конце первого рассматриваемого периода (120-148-й часы режима дозирования) были введены в программу в качестве начальных значений для анализа второй порции данных. Существенное изменение индивидуального значения V_1 было обнаружено в результате анализа многочисленных данных ТЛМ пациента, относящихся ко второму этапу терапии (септический шок), когда состояние пациента было крайне тяжелым (рис. 7.45, а). Значение V_1 в этот период выросло до 0.51 л/кг, а коэффициент пропорциональности между константой ско-

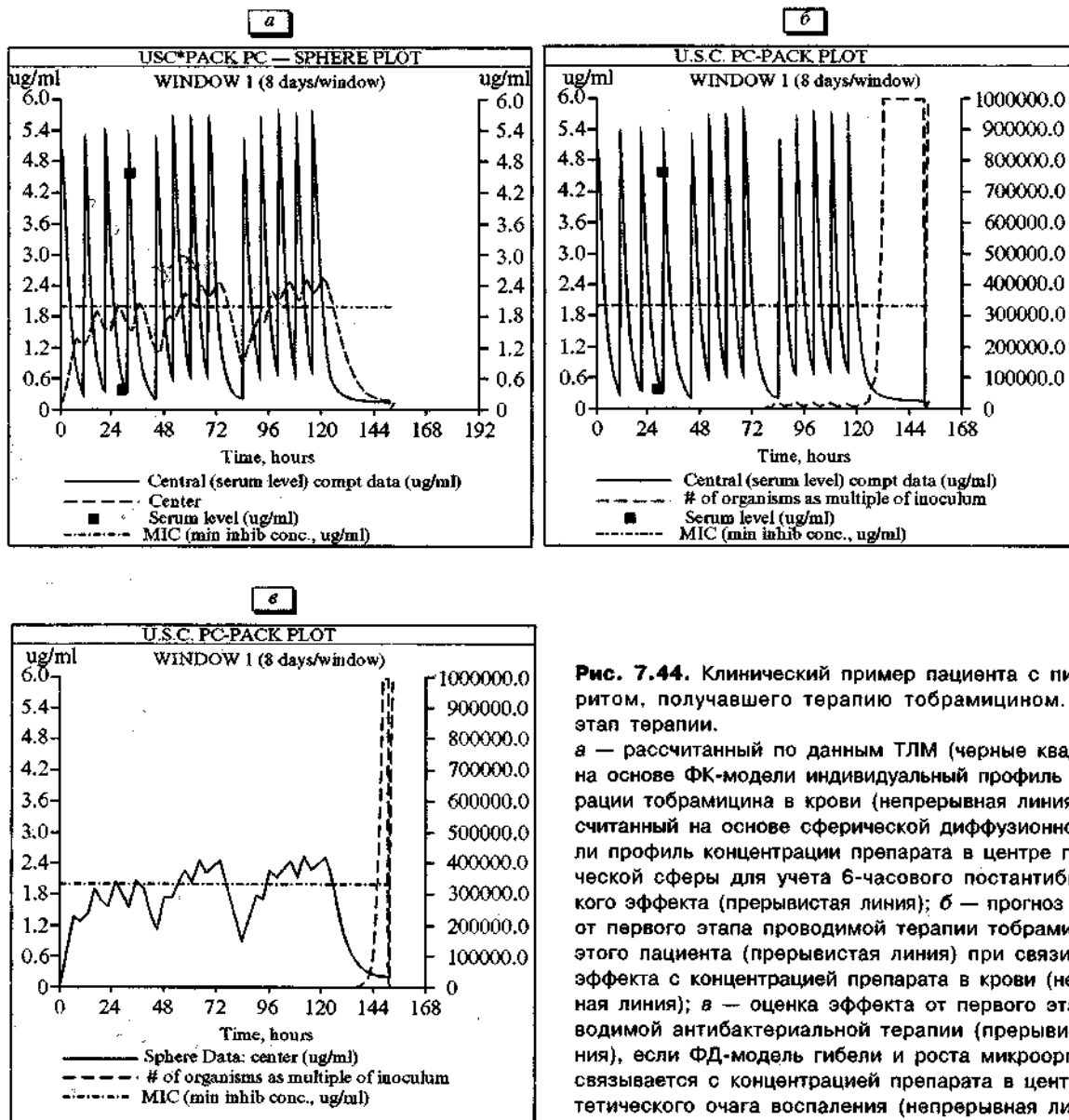


Рис. 7.44. Клинический пример пациента с пиелонефритом, получавшего терапию тобрамицином. Первый этап терапии.

а — рассчитанный по данным ТЛМ (черные квадратики) на основе ФК-модели индивидуальный профиль концентрации тобрамицина в крови (непрерывная линия) и рассчитанный на основе сферической диффузионной модели профиль концентрации препарата в центре гипотетической сферы для учета 6-часового постантибиотического эффекта (прерывистая линия); **б** — прогноз эффекта от первого этапа проводимой терапии тобрамицином у этого пациента (прерывистая линия) при связи модели эффекта с концентрацией препарата в крови (непрерывная линия); **в** — оценка эффекта от первого этапа проводимой антибактериальной терапии (прерывистая линия), если ФД-модель гибели и роста микроорганизмов связывается с концентрацией препарата в центре гипотетического очага воспаления (непрерывная линия).

рости выведения и клиренсом креатинина снизился практически до нуля. Возросшее до 0.255 1/ч значение константы скорости обмена между центральной и периферической камерой свидетельствует, скорее всего, о том, что тобрамицин в этот период распределялся и накапливался где-то в организме. На рис. 7.45, б видно, что потребовалось около двух дней нового режима дозирования для создания в крови более высоких концентраций тобрамицина. Кроме того, постепенно минимальные их значения перестают опускаться ниже МИК. Рис. 7.45, б также демонстрирует, что концентрации препарата в центре гипотетической сферы в этом случае достигают минимально ингибирующих значений примерно на третий день нового режима дозирования, но начинают превышать МИК только через 84 ч такого режима. Рис. 7.45, в демонстрирует эффект от нового режима проводимой антибактериальной терапии, модели-

руемый на основе концентрации антибиотика в крови, а рис. 7.45, г — на основе сферической модели постантибиотического эффекта. Видно, что в течение первых двух дней микроорганизмы растут неконтролируемо, и это также соответствует клиническому состоянию пациента. После сохранения эффективной концентрации тобрамицина в течение достаточного периода времени интенсивность гибели микроорганизмов начинает постепенно преобладать над интенсивностью их роста. В конце рассматриваемого периода терапии оба графика (рис. 7.45, в и г) демонстрируют эффективность проводимой антибактериальной терапии. И это подтверждается улучшением состояния пациента.

Опять значения концентрации препарата в обеих камерах модели в конце второго периода терапии (2.09 мг/л и 44.10 мг/кг) стали начальными значениями для третьего этапа анализа данных. Этот период

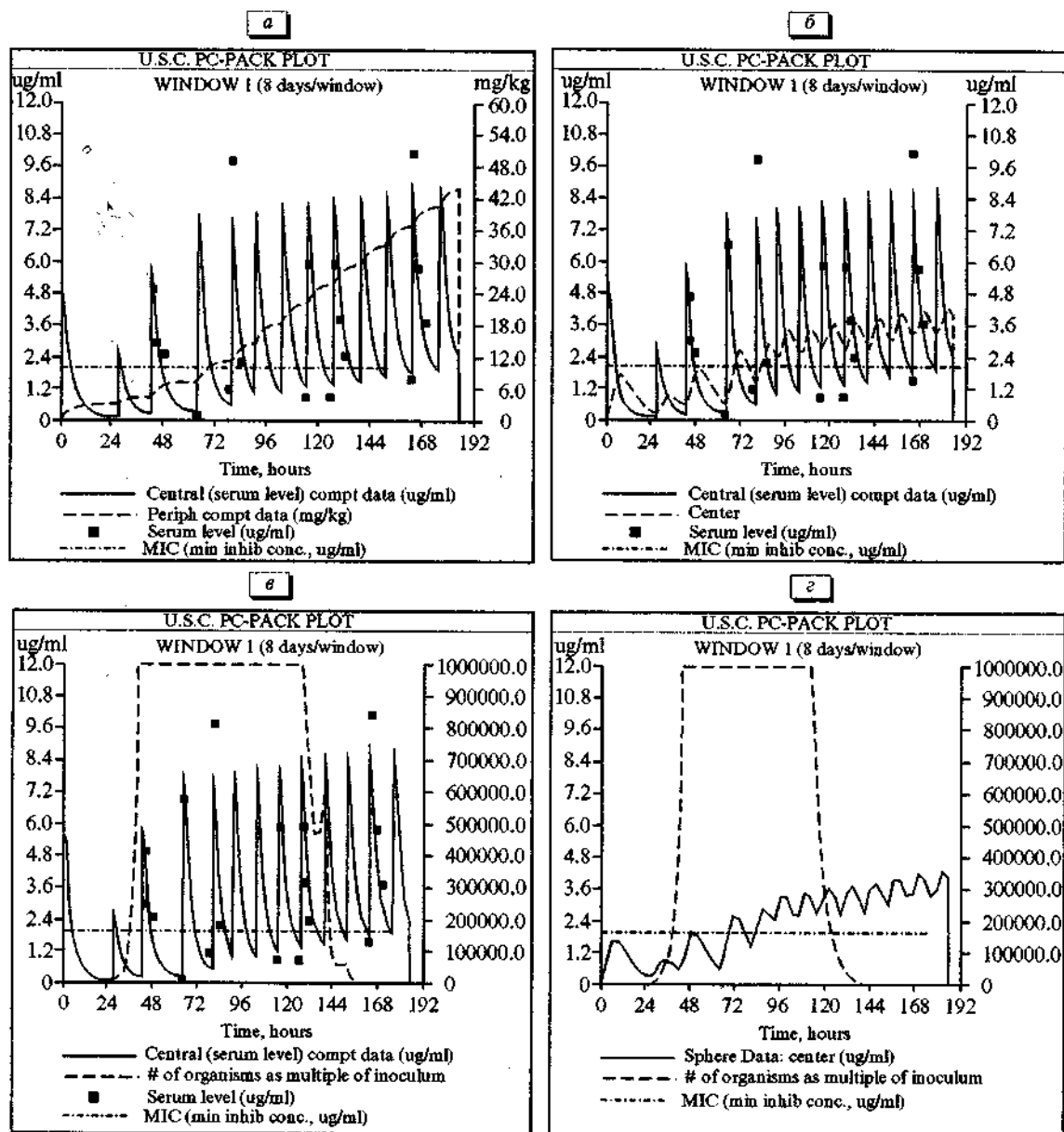


Рис. 7.45. Клинический пример пациента с пиелонефритом, получавшего терапию тобрамицином. Второй этап терапии.

а — профили концентрации в центральной и периферической камере модели в период септического шока; б — рассчитанный по данным ТЛМ (черные квадратики) на основе ФК-модели индивидуальный профиль концентрации тобрамицина в крови (непрерывная линия) и рассчитанный на основе сферической диффузионной модели профиль концентрации препарата в центре гипотетической сферы для учета 6-часового постантибиотического эффекта (прерывистая линия); в — прогноз эффекта от терапии тобрамицином у этого пациента (прерывистая линия) при связи ФД-модели с концентрацией препарата в крови (непрерывная линия); г — прогноз эффекта (прерывистая линия), если ФД-модель гибели и роста микроорганизмов связывается с концентрацией препарата в центре гипотетического очага воспаления (непрерывная линия).

терапии характеризуется улучшением состояния пациента, что было подтверждено снижением значения V_1 до 0.15 л/кг. Такая оценка согласуется со значением, полученным на первом этапе, и соответствует популяционным значениям для пациентов, состояние которых оценивается как средней тяжести. В литературе встречаются упоминания о значительных изменениях индивидуальных значений кажущегося объема

распределения препарата из-за изменения степени тяжести клинического состояния пациента. Этот пример иллюстрирует положение, что кажущийся объем распределения препарата значительно уменьшается при улучшении состояния пациента, а также демонстрирует увеличение исходного значения объема распределения в результате ухудшения состояния пациента. Таким образом, видно, что не только у различ-

ных пациентов могут оказаться отличающиеся значения кажущегося объема распределения, но и у одного и того же пациента значение этого параметра может меняться в течение анализируемого периода терапии. Традиционные байесовские методы адаптивного управления (например, программа MB) не позволяют учитывать изменения значений ФК-параметров в ходе терапии.

В основе новой версии программы MM-USC*PACK лежит байесовский метод последовательного анализа данных, также позволяющий моделировать обратную связь в системе. Последовательно, от одной серии измерений концентрации препарата в ходе процедуры ТЛМ до другой, отслеживая так называемую «траекторию» состояния пациента в анализируемый период проводимой терапии, этот метод допускает возможность непредсказуемых изменений параметров ФК-модели во времени. Это преимущество особенно проявляется при анализе ФК/ФД-данных пациентов, состояние которых нестабильно. Как видно из графиков

на рис. 7.46, а и б, точность приближения всей совокупности данных ТЛМ пациента моделью с помощью MM-USC*PACK оказалась намного выше по сравнению с соответствующим приближением на основе MB-метода и традиционной ФК-модели с постоянными значениями параметров (рис. 7.43, а и б).

Как мы сказали, одним из основных ограничений широко используемого в настоящее время байесовского подхода адаптивного управления является управление на основе так называемой «центральной тенденции». Как в случае планирования начального этапа терапии на основе популяционной модели, так и в случае идентификации индивидуальной байесовской апостериорной модели по данным ТЛМ пациента, расчет режима дозирования производится на основе одного набора значений ФК-параметров выбранной модели. При этом режим дозирования рассчитывается так, чтобы точно достичь выбранной терапевтической цели, однако сама возможность того, что параметры пациента в реальности отличаются от ис-

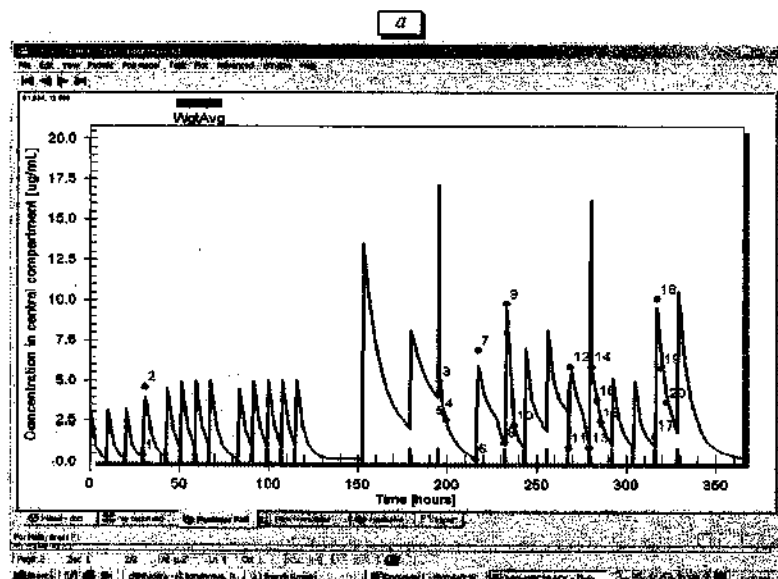


Рис. 7.46, а. Достаточно хорошая аппроксимация на основе множественной модели, допускающей изменение значений ФК-параметров в анализируемый период терапии, измеренных значений концентрации препарата (два первых периода терапии) у пациента с пиелонефритом, получавшего тобрамицин.

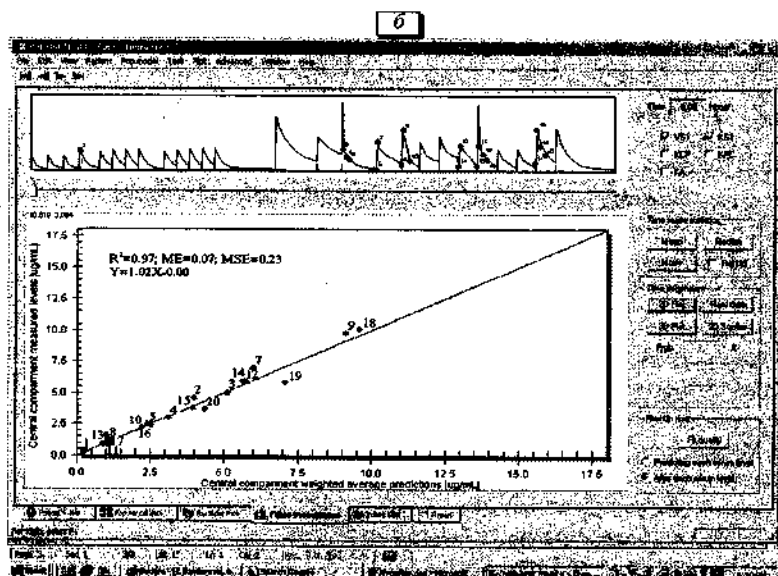


Рис. 7.46, б. Линия регрессии между измеренными (два первых периода терапии) и соответствующими рассчитанными на основе множественной модели, допускающей изменение ФК-параметров, концентрациями тобрамицина у пациента с пиелонефритом.

пользуемых в расчетах, не предусматривается. Это может приводить к снижению точности прогноза. Новый подход множественной модели к индивидуализации фармакотерапии был разработан специально для расчета режимов дозирования, позволяющих достичь терапевтической цели с максимальной точностью (минимальным суммарным взвешенным квадратом ошибки). В отличие от традиционного подхода байесовского адаптивного управления, оперирующего в основном средними значениями и вариациями ФК-параметров, новый подход позволяет привлечь к таким расчетам всю информацию, содержащуюся в построенных с помощью непараметрического метода плотностях распределения параметров ФК/ФД-модели. При этом в расчетах режима дозирования в большей или меньшей степени «участвуют» все пациенты, включенные в соответствующую популяцию и в прошлом получавшие этот лекарственный препарат. Следующий клинический пример наглядно демонстрирует возможность нового ММ — подхода для планирования начального этапа и корректировки лекарственной терапии.

Клинический пример 3. Продемонстрируем с помощью гипотетического примера расчет начального режима дозирования ванкомицина для пациента с массой тела 70 кг и значением клиренса креатинина 75 мл/мин/1.73 м² на основе ММ-метода [468]. Обычно принято вводить ванкомицин серийно внутривенных инфузий и дозу назначать таким образом, чтобы создаваемые пиковые концентрации были порядка 35-40 мг/л, а минимальные концентрации в интервале дозирования не опускались ниже 10 мг/л. Поэтому в качестве терапевтической цели для наших расчетов выберем уровень 15 мг/л, который нам бы хотелось создать в крови пациента в конце первой 2-часовой нагрузочной инфузии, затем после окончания каждой из двух последовательных 2-часовых инфузий и после окончания каждой из серии трех 6-часовых инфузий, завершающих первый день антибактериальной терапии.

Двухкамерная ФК-модель (табл. 7.17) и рассчитанная на ее основе по данным ТЛМ 30 пациентов с

помощью непараметрического метода NPEM совместная плотность распределения параметров (рис. 7.47) применялись для расчета такого начального режима дозирования ванкомицина. Эта популяционная плотность распределения состоит из 28 поддерживающих точек с оценками их вероятностей [276].

Режим дозирования, требующийся для достижения выбранной терапевтической цели, был рассчитан на основе средних популяционных значений параметров модели. Рис. 7.48, а демонстрирует ФК-профили, рассчитанные для каждого из 28 «пациентов» (поддерживающие точки совместной плотности распределения параметров модели, каждой из которых соответствует свой набор значений ФК-параметров), как если бы они получили этот «средний» режим дозирования. Мы видим значительный разброс значений создаваемых при этом концентраций препарата в крови, большинство из рассчитанных профилей концентраций значительно превышают выбранную терапевтическую цель. Это связано с тем, что распределение значений кажущегося объема распределения V_s не было нормальным (существенно смещено слева). Среднее значение этого параметра было близко к 75% процентилю распределения, а значит, большинство поддерживающих точек распределения имели значения V_s меньше средних популяционных значений. Таким образом, разброс значений в 28 различных комбинациях параметров модели привел к наблюдаемому значительному разбросу создаваемых средним режимом концентраций препарата в крови.

Теперь рассчитаем с помощью ММ-подхода режим дозирования, необходимый для достижения выбранной терапевтической цели с максимальной точностью. На рис. 7.48, б мы видим гораздо меньший разброс значений создаваемых концентраций, хотя режим дозирования также рассчитывался на основе имеющихся 28 поддерживающих точек, взвешенных в соответствии с вероятностью их появления в распределении. Кроме того, полученные траектории концентраций гораздо лучше центрированы вокруг выбранной терапевтической цели 15 мг/л. Этот режим дозирования был рассчитан с учетом всех 28 возмож-

Таблица 7.17. Статистические показатели совместной популяционной плотности распределения параметров двухкамерной ФК-модели поведения ванкомицина

Параметры	Кажущийся объем распределения, V_s (л/кг)	Константа скорости обмена между центральной и периферической камерами, K_{sp} , 1/ч	Константа скорости обмена между периферической и центральной камерами, K_{ps} , 1/ч	Коэффициент связи между скоростью элиминации и Cl_{Cr} , K_7 , 1/ч·ед. Cl_{Cr}
Среднее значение	0.2278	2.2532	0.8147	0.0063
Мода	0.1275	2.425	0.8775	0.0051
25% процентиль	0.0946	1.0832	0.5487	0.0023
Медиана (50% процентиль)	0.1427	2.1594	0.8743	0.0051
75% процентиль	0.2348	3.3032	1.0467	0.0105

Примечание. Значение константы скорости выведения препарата непочечным путем фиксировано как $K_{el} = 0.002043$ 1/ч.

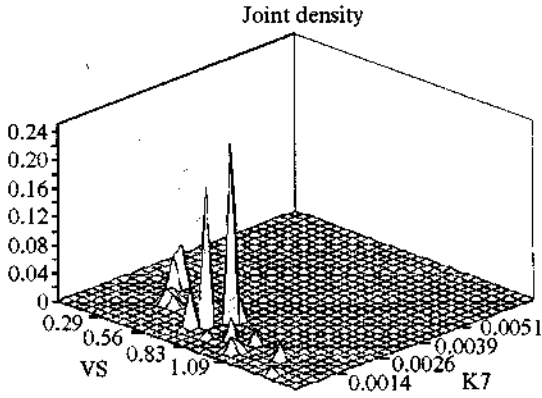


Рис. 7.47. Совместная популяционная плотность распределения значений ФК-параметров (кажущегося объема распределения центральной камеры (VS) и коэффициента, связывающего константу скорости элиминации с клиренсом креатинина ($K7$) двухкамерной модели поведения ванкомицина.

ных ФК-моделей пациента, каждая с оценкой ее вероятности «оказаться» новым пациентом, которому требуется начальный режим дозирования этого препарата. При этом суммарная взвешенная квадратичная ошибка между предсказанными по каждой модели концентрациями препарата в крови и терапевтической целью минимальна.

Теперь представим себе, что рассматриваемый новый пациент имеет набор индивидуальных значе-

ний ФК-параметров модели поведения ванкомицина, эквивалентный 15-й поддерживающей точке имеющегося распределения (случайный выбор). Рис. 7.48, *в* демонстрирует отклонение траектории концентрации ванкомицина в крови нашего гипотетического пациента от терапевтической цели в первый день терапии, когда никаких данных ТЛМ пациента еще не было получено. Допустим, что в конце первого дня терапии появилась информация о значениях концентраций антибиотика в крови, измеренных у пациента через 2, 4 и 8 ч после начала терапии. На основе этих наблюдений с помощью байесовского ММ-метода были пересчитаны вероятности поддерживающих точек априорного распределения параметров. Среди предыдущих 28 поддерживающих точек при этом только четырем соответствовали значимые вероятности, оценки вероятности остальных точек оказались пренебрежительно малы.

Корректировка второго дня терапии ванкомицином нашего пациента рассчитывалась для того же сценария: терапевтическая цель 15 мг/л должна была достигаться во 2, 4, 6, 12, 18 и 24-й ч режима дозирования этого дня, включающего три последовательные 2-часовые внутривенные инфузии и три последовательные 6-часовые инфузии. Результирующие траектории концентрации представлены на рис. 7.49, *а*. Видно, что гораздо более узкий коридор возможных значений концентраций препарата в крови был предсказан на основе полученной информации об индивидуальной ФК пациента. Прогнозируемые

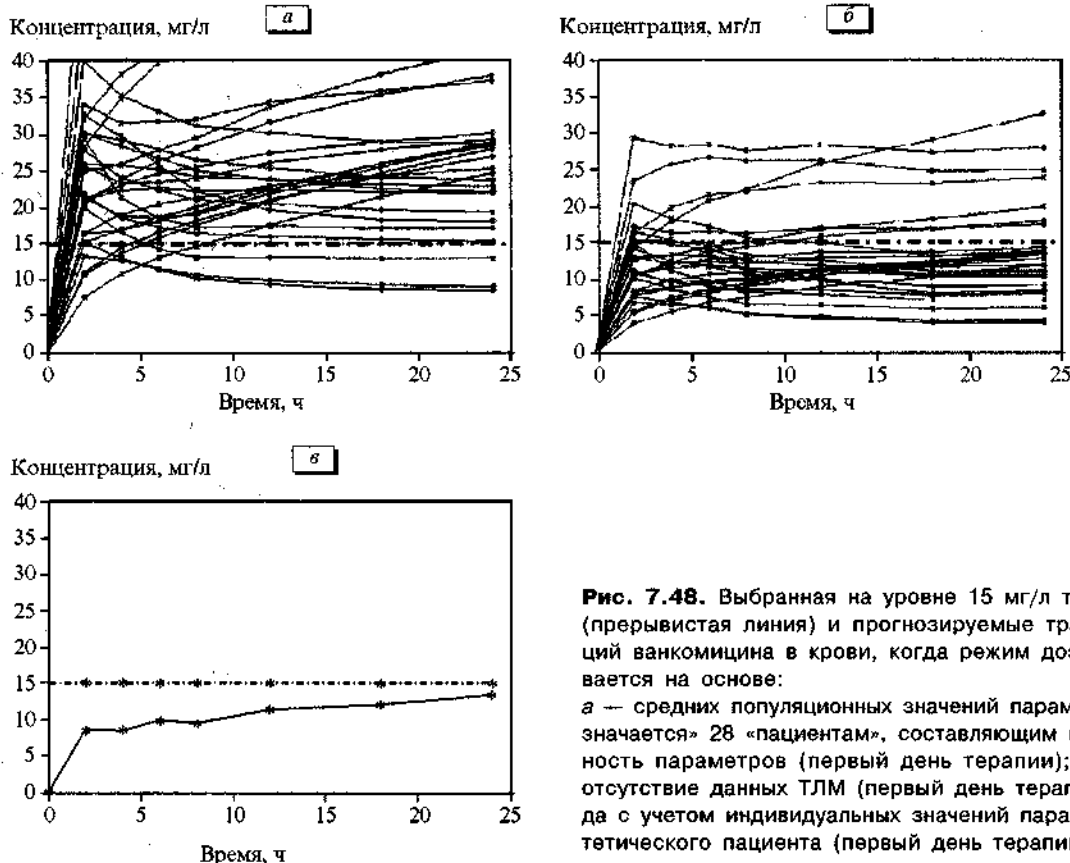


Рис. 7.48. Выбранная на уровне 15 мг/л терапевтическая цель (прерывистая линия) и прогнозируемые траектории концентраций ванкомицина в крови, когда режим дозирования рассчитывается на основе:

а — средних популяционных значений параметров модели и «назначается» 28 «пациентам», составляющим популяционную плотность параметров (первый день терапии); *б* — ММ-подхода в отсутствие данных ТЛМ (первый день терапии); *в* — ММ-подхода с учетом индивидуальных значений параметров нашего гипотетического пациента (первый день терапии).

значения концентраций в гораздо большей степени приближаются к выбранной терапевтической цели. Для сравнения рис. 7.49, б демонстрирует прогноз концентраций ванкомицина в крови пациента на основе известных значений ФК-параметров (поддерживающая точка № 15), как если бы рассчитанный режим дозирования действительно был дан пациенту.

Во второй день пробы крови опять брались во 2, 4 и 8-й ч второго дня терапии, а результаты измерений становились доступными в конце дня для планирования режима дозирования на следующий день (обратная связь). Данные ТЛМ второго дня терапии позволили аналогичным образом пересчитать вероятности поддерживающих точек распределения, а соответствующие прогнозы траекторий концентрации на основе трех оставшихся наиболее вероятных поддерживающих точек приведены на рис. 7.49, в.

Таким образом, в ходе адаптивного управления были найдены оценки наиболее вероятных индивидуальных значений параметров, что позволило успешно корректировать терапию для достижения выбранной терапевтической цели с максимальной точностью.

Заключение

Представленные результаты ФК/ФД-моделирования демонстрируют возможность решения на основе крайне ограниченных данных ТЛМ таких задач, как оценка средних популяционных и индивидуальных значений параметров линейных и нелинейных моделей, оценка межиндивидуальной и интраиндивидуальной вариабельности, построение плотностей распределения параметров модели, сравнение фармакокинетики различных лекарственных форм препарата, выявление ФК-взаимовлияния препаратов, обоснование необходимости и возможности индивидуализации фармакотерапии, оценка точности прогноза при такой индивидуализации и др.

Приведенные нами клинические примеры позволяют лишь в некоторой степени отразить возможности, достоинства и недостатки различных методов индивидуализации терапии на основе ФК/ФД-моделирования. Как мы показали, индивидуализация режима дозирования лекарственного препарата может оказаться полезной во многих нестандартных клинических ситуациях, для особых групп пациентов (дети, пожилые пациенты, беременные женщины и др.), для мно-

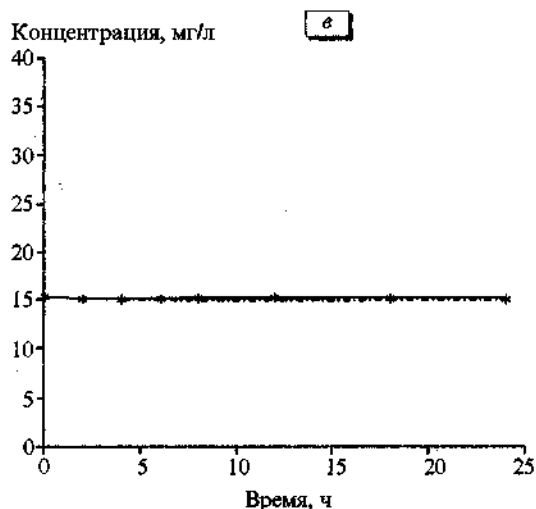
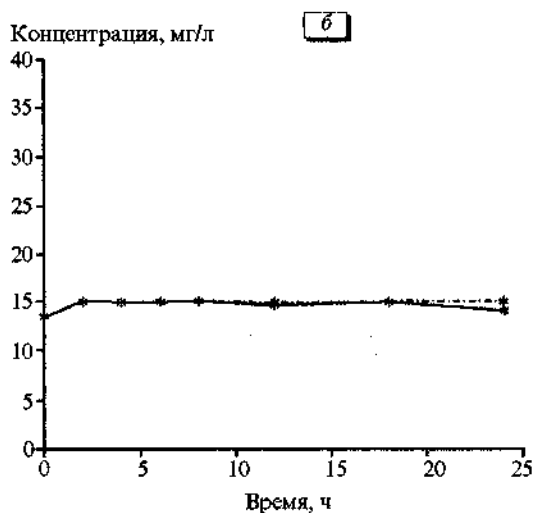
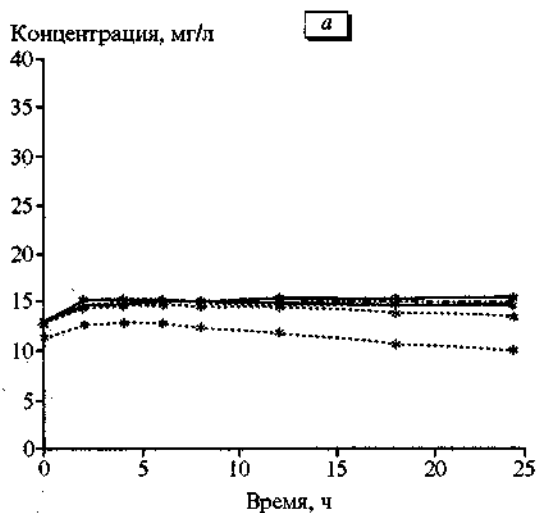


Рис. 7.49. Результаты расчетов с помощью ММ-подхода. Прогноз концентраций на основе: а — адаптивного управления с учетом обратной связи по данным ТЛМ первого дня терапии; б — предыдущих расчетов с учетом заданных индивидуальных значений ФК-параметров нашего пациента; в — адаптивного управления с учетом обратной связи по дополнительным данным ТЛМ второго дня терапии.

гих пациентов, чьи индивидуальные ФК- и/или ФД-параметры по самым разным причинам отличаются от средних популяционных, для пациентов с нестабильной почечной функцией, для пациентов, периодически проходящих процедуру диализа, для «тяжелых» пациентов, особенно если их ФК-параметры могут существенно меняться в процессе терапии. Предложенные методы оптимизации позволяют начать необходимую корректировку на самых начальных этапах терапии, не дожидаясь установления стационарной концентрации препарата и затем внимательно следя за изменениями состояния пациента как с клинической, так и с точек зрения ФК, оперативно менять режим дозирования препарата. Такой подход байесовского адаптивного управления во многих случаях дает возможность повысить эффективность проводимой фармакотерапии и снизить частоту и тяжесть проявлений побочного действия.

Многие подходы и методы популяционного моделирования продолжают развиваться. Совершенствуются методы расчета популяционных плотностей распределения. Практический интерес представляет

также разработка программного обеспечения для ФК/ФД-моделирования, позволяющего работать на персональных компьютерах с камерными моделями большой размерности и нелинейными моделями. В центре внимания в настоящее время — создание сложных моделей для оптимизации комбинированной терапии препаратами с узкими терапевтическими диапазонами, учитывающих их возможное ФК- и ФД-взаимовлияние. Это может помочь в выборе индивидуальных режимов дозирования препаратов, применяемых в трансплантологии, в составе комбинированной антибактериальной терапии, терапии СПИДа, химиотерапии, противосудорожной политерапии. Стоимость этих препаратов очень высока, а их действие характеризуется широким спектром индивидуальных реакций на проводимую терапию и комплексным взаимодействием при совместном назначении. Методы оптимизации, учитывающие индивидуальную ФК и ФД, позволили бы сделать комбинированную терапию максимально эффективной с клинической и ФЭ точек зрения, а также наиболее безопасной для пациента.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Некоторые модели печеночного клиренса

Различные ФК-модели, более или менее сложные, были разработаны для описания процесса печеночной биотрансформации лекарственных препаратов. Они различаются способом учета трех основных составляющих, определяющих кинетику процесса печеночной элиминации: кровотока печени, способности печени биотрансформировать препарат, степени связывания препарата белками плазмы. Одна из наиболее часто применяемых моделей была представлена нами в разделе, посвященном влиянию процесса связывания на фармакокинетику. Моделировать процесс печеночной биотрансформации необходимо, поскольку невозможно измерить среднюю концентрацию препарата внутри печени, т.е. концентрацию препарата непосредственно в месте его элиминации. Использование таких моделей необходимо для *in vivo* оценки способности печени подвергать лекарственное средство биотрансформации, а также для предсказания влияния увеличения получаемой дозы препарата на его уровень в крови, что особенно важно для препаратов с высокими значениями коэффициента печеночной экстракции, для препаратов, выведение которых описывается кинетикой Михаэлиса—Ментен, для препаратов, являющихся субъектами нелинейного эффекта первого прохождения через печень. С помощью таких моделей можно оценить влияние возможных изменений печеночного кровотока, метаболической активности печени, степени связывания под действием патологических, физиологических факторов, приема и состава пищи, взаимовлияние лекарственных препаратов.

Можно схематично представить себе элиминирующий орган в виде компартмента, на вход которого с кровотоком Q поступает артериальная кровь, содержащая лекарственный препарат в концентрации C_a , а на выходе из которого венозная кровь, содержащая препарат в концентрации C_v , покидает орган с кровотоком Q (рис П.1 и П.2). В основном препараты в той или иной степени элиминируют во время их прохождения через орган, поэтому концентрация препарата на выходе (C_v) обычно меньше, чем на входе (C_a).

Поскольку кровь внутри печени недоступна для измерений, для моделирования используется некоторое значение концентрации препарата, усредненное по значениям концентрации в крови на входе в орган (печеночная артерия) и на выходе из него (печеночная вена). ФК-модели в основном различаются по способу вычисления этой средней концентрации препарата в крови печени, среди них можно выделить следующие типы:

- ♦ синусоидальная модель (нераспределенная) (sinusoidal model (undistributed));
- ♦ модель венозного равновесия (venous equilibrium model);
- ♦ модель серии компартментов (series-compartment model);

- ♦ дисперсионная модель (dispersion model);
- ♦ распределенная синусоидальная модель (distributed sinusoidal model).

Так, в случае применения синусоидальной нераспределенной модели [302,569] печень упрощенно представляется как совокупность параллельных труб (представляющих синусоиды) (рис. П.1). Скорость кровотока считается нераспределенной, т.е. в данном случае одинаковой во всех трубах. Захват части препарата гепатоцитами является функцией концентрации препарата в крови, так что он более интенсивный на входе, со стороны воротной вены. Концентрация препарата, а значит, и его захват, снижаются экспоненциально вдоль такой трубы в направлении потока. Как свидетельствуют экспериментальные наблюдения, степень такого снижения вариабельна и зависит от конкретного препарата. В рамках этой модели средняя концентрация препарата внутри печени оценивается как логарифмическое среднее между концентрацией препарата на входе и на выходе из органа:

$$\bar{C} = \frac{C_a - C_v}{\ln \frac{C_a}{C_v}} \quad (\text{П.1})$$

Следующее уравнение представляет собой выражение для печеночного клиренса:

$$Cl_H = Q \cdot (1 - \exp\{-fp \cdot Cl/Q\}) = Q \cdot E_H, \quad (\text{П.2})$$

где Q — печеночный кровоток, fp — фракция несвязанного препарата в плазме, так называемая способность ферментов печени метаболизировать препарат, доставленный кровотоком — Cl , E_H — отношение печеночной экстракции.

Модель венозного равновесия (рис. П.2) была подробно рассмотрена нами ранее в разделе, посвя-

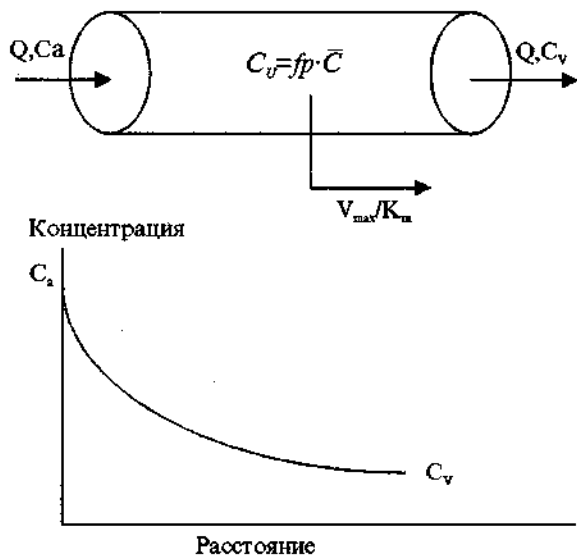


Рис. П.1. Схема нераспределенной синусоидальной модели печеночного клиренса.

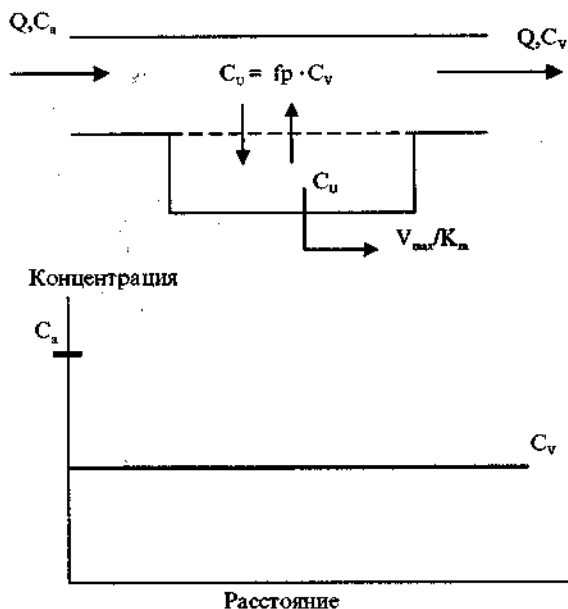


Рис. П.2. Схема модели венозного равновесия.

значительном влиянии степени связывания на процесс печеночной элиминации. В математическом смысле эта модель является эмпирической, печень представляется в виде одного, хорошо «перемешанного» компартмента, концентрация препарата в котором предполагается одинаковой и равной концентрации препарата на выходе из органа $\bar{C} = C_v$.

Хотя такие предположения не имеют физиологической основы и эта модель является достаточно простой, она позволяет во многих случаях с допустимой точностью описать биотрансформацию препарата в печени с точки зрения трех основных составляющих этого процесса. Печеночный клиренс в рамках такой модели выражается следующим соотношением:

$$Cl_H = \frac{Q \cdot fp \cdot Cl'}{Q + fp \cdot Cl'} = Q \cdot E_H \quad (\text{П.3})$$

Можно считать, что среди всех прочих моделей нераспределенная синусоидальная и модель венозного равновесия представляют минимальную и максимальную оценки концентрации препарата в печени. Следовательно, прогноз на основе этих двух моделей также дает два крайних значения, а на основе всех других моделей приводит к значениям, лежащим между этими двумя экстремальными значениями.

Модель серии компартментов представляет печень как последовательно соединенную цепочку (серию) хорошо перемешанных компартментов, определенное число которых в цепочке (N), оцененное для имеющегося набора данных, является индикатором степени смешивания внутри печени. Так, $N=1$ соответствует модели венозного равновесия, а большие значения N соответствуют нераспределенной синусоидальной модели. Модель также является эмпирической, но она позволяет описать широкий спектр различных поведений препарата, заключенных между поведением в рамках нераспределенной синусоидальной модели и модели венозного равновесия.

Понятно, что печень не является ни набором параллельных труб, ни одним или даже серией хорошо перемешанных компартментов. Поэтому были также предложены более реалистичные модели на основе учета таких физиологических свойств печени, как неодинаковые потоки, разная метаболическая способность клеток печени, смешивание крови из различных синусоидов внутри печени. Однако такое приближение модели к реальным условиям приводит к существенному усложнению их математического выражения, а значит, к определенным трудностям их практического применения.

Так, дисперсионная модель учитывает смешивание крови внутри синусоида из-за различий в скорости и длине пути движущихся элементов крови, а также между синусоидами, которое наблюдается в анатомических исследованиях печеночной микроциркуляции. Степень перемешивания внутри синусоидов задается специальным коэффициентом, или дисперсионным числом D_N . Случай $D_N=0$, соответствует нераспределенной синусоидальной модели, $D_N=\infty$ соответствует модели венозного равновесия. Тем не менее дисперсионная модель не принимает во внимание неравномерность распределения внутриклеточных ферментов печени, которая существует в различных участках паренхимы печени.

Распределенные синусоидальные модели представляют синусоиды печени как совокупность параллельных труб, но, в отличие от нераспределенной модели, они принимают во внимание различия в кровотоке внутри каждой такой трубы, и, в некоторых случаях, различия в метаболической активности клеток внутри труб. Различные статистические распределения используются для описания дисперсии, или гетерогенности функции всех таких труб. Чем больше степень такой гетерогенности, тем ближе такая модель к модели венозного равновесия. Такие модели не принимают во внимание смешивание крови между синусоидами.

Предложенная в каждом случае модель должна тестироваться как с точки зрения корректного описания анатомии и физиологии, так и с точки зрения точности описания имеющихся ФК-данных. К сожалению, в большинстве случаев адекватность модели устанавливается лишь в ходе проверки соответствия полученных с ее помощью результатов имеющимся измерениям концентрации препарата.

Различия между ФК-моделями печеночной элиминации можно проиллюстрировать, сравнив два крайних, или экстремальных, случая: нераспределенную синусоидальную модель и модель венозного равновесия [371]. У препаратов с низкими значениями печеночного клиренса по сравнению с печеночным кровотоком (печенью экстрагируется относительно небольшая часть препарата) различия между двумя моделями оказываются минимальными. С увеличением значений печеночного клиренса возрастают и различия в результатах, получаемых при использовании этих моделей. Эти различия становятся существенными для препаратов с высокими значениями печеночного клиренса, если эти препараты вводятся энтеральным пу-

тем, особенно перорально. В случае перорального введения препараты с высокими значениями печеночного клиренса становятся субъектами эффекта первого прохождения. Во многих случаях эффект первого прохождения, наряду с деградацией препарата в ЖКТ, является причиной низкой (менее 50%) биодоступности многих широко применяемых в клинической практике антиаритмиков, наркотических анальгетиков, антагонистов кальция, антидепрессантов и др. Важной задачей является возможность количественного предсказания на основе ФК-модели влияния на уровень таких препаратов в крови изменений основных составляющих процесса печеночного клиренса. С клинической точки зрения изменение метаболической активности может быть обусловлено, например, индукцией или ингибированием активности микросомальных ферментов печени в результате ФК-взаимодействия препаратов, а также различными заболеваниями печени, физиологическими причинами, факторами окружающей среды. На кровоток печени также могут оказать влияние различные факторы, включая сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени, стрессовые состояния, гормоны, прием лекарственных средств, состав пищи. Изменение степени связывания может быть абсолютным (при изменении концентрации белков плазмы вследствие различных заболеваний) или относительным (из-за конкуренции в процессе связывания с другими препаратами, эндогенными веществами и токсинами).

Математическое моделирование, проведенное для сравнения нераспределенной синусоидальной модели и модели венозного равновесия, для гипотетического препарата с высокой степенью связывания белками плазмы и со средневысокими значениями печеночного клиренса ($D_{oral} = 100$ мг; $fp = 0.1$; $Q = 1.5$ л/мин; $Cl_B = 60$ л/ч) показало [371], что:

1. Хотя обе модели предсказывают значительное изменение показателя AUC_{oral} в случае изменения значений Cl' и fp , синусоидальная модель демонстрирует изменения AUC в большей степени. Например, результат двукратного роста значений Cl' или fp может быть оценен с помощью разных моделей как 50% и 75% снижение значений AUC_{oral} .

2. Наиболее значимые различия в моделируемых результатах относятся к оценке влияния на значения AUC_{oral} изменений печеночного кровотока. Модель венозного равновесия демонстрирует независимость показателя AUC_{oral} от значений Q , в то время как нераспределенная синусоидальная модель показала наличие выраженной нелинейной зависимости.

3. В отличие от нераспределенной синусоидальной модели, модель венозного равновесия демонстрирует независимость показателя AUC_{oral} (площадь под кривой зависимости концентрации свободного препарата в крови от времени) от значений показателя степени связывания.

Результаты этого исследования иллюстрируют необходимость корректного выбора ФК-модели для изучения процесса печеночной элиминации препаратов с высокими значениями печеночного клиренса, демонстрирующими выраженный эффект первого

прохождения при их пероральном введении. Для таких препаратов выбор модели печеночной элиминации во многом определяет результаты и выводы в исследованиях влияния значения получаемой пероральной дозы препарата на его биодоступность, *in vivo* оценки метаболической активности, влияния различных факторов на фармакокинетику и т.д. В качестве рекомендации можно предложить проводить анализ ФК-данных по двум обсуждавшимся моделям, дающим крайние результаты прогноза по сравнению со всеми остальными известными моделями.

Моделирование энтерогепатической (кишечно-печеночной) циркуляции препарата. Попадая в печень, препарат может либо подвергнуться биотрансформации, либо в неизменном виде экскретироваться с желчью. В дальнейшем препарат и/или его метаболиты выводятся из организма с калом, но возможна их реабсорбция в кишечнике и возвращение в кровь, а затем опять попадание в печень и т.д. Такой цикл носит название энтерогепатической циркуляции препарата. Типичный ФК-профиль, характерный для препаратов, подвергающихся в организме энтерогепатической циркуляции, представлен на рис. П.3. Различные модели были предложены для учета этого процесса. Так, в работах [528,529] была предложена модель для описания только одного цикла и возникающего второго пика на кривой изменений концентрации препарата в крови во времени. Эта модель применялась для изучения ФК ранитидина, доксициклина и др. Модель была в дальнейшем усовершенствована авторами [488] для получения возможности описания нескольких циклов циркуляции в течение одного и того же интервала дозирования, а также процесса полного всасывания препарата из ЖКТ. В работе [576] представлено приложение метода наименьших квадратов для моделирования энтерогепатической циркуляции у лабораторных животных. В работе [412] предложена дальнейшая модификация модели [528,529], позволяющая учитывать наличие серии циклов, отно-

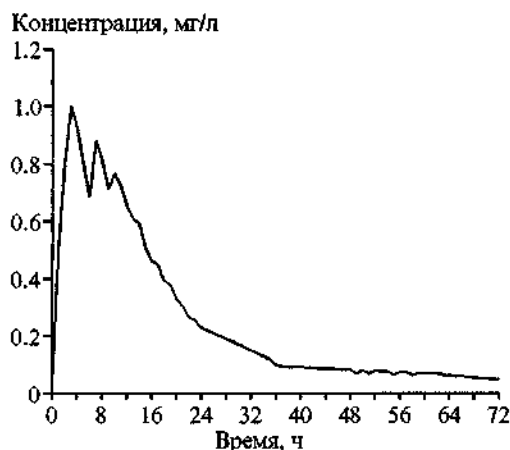


Рис. П.3. Типичная ФК-кривая после однократного перорального приема гипотетического препарата, являющегося субъектом энтерогепатической циркуляции. На кривой четко видны два дополнительных пика концентрации.

сходящихся к различным и, возможно, неодинаковым по длительности интервалам дозирования.

Приведем ФК-модель, предложенную авторами [412] и применяемую для моделирования кинетики препарата после его внутривенного и перорального введения (рис. П.4). Для описания ФК изучаемого препарата после внутривенного или однократного перорального введения допустим, что рециркуляция имела место дважды в различные моменты времени T_1 и T_2 (в соответствии с имеющимися данными можно было бы предположить, что рециркуляция происходила n раз в моменты времени T_1, T_2, \dots, T_n). Тогда во время внутривенной инфузии, продолжавшейся с нулевого момента времени до, например, a часа (продолжительность инфузии), препарат с постоянной скоростью K_0 поступает в центральный компартмент (кровь).

В период времени $0 < t < T_1$ поведение препарата описывается, как обычно, системой линейных дифференциальных уравнений на основе баланса масс. Константы скоростей обмена между центральной и периферической камерами соответственно K_{12}, K_{21}, K_{1B} — константа скорости поступления препарата из крови в желчный пузырь (B). В момент времени T_1 часть (FB) накопленного в компартменте B количества препарата (DB_1) в виде мгновенного выброса возвращается в компартмент G , моделирующий ЖКТ и процесс всасывания из него. Оставшаяся часть препарата $[(1-FB) \cdot DB_1]$ остается в компартменте B до момента времени T_2 . Часть (FG) количества препарата, достигшего компартмента G ($FB \cdot DB_1$), повторно всасывается, что моделируется линейной кинетикой со скоростью константой K_{abs} , и постепенно опять возвращается в центральную камеру. Остальная часть препарата $[(1-FG) \cdot FB \cdot DB_1]$ переходит в компартмент B (процесс первого прохождения) и остается там до момента времени T_2 . Никакого предположения о типе процесса перехода препарата из компартмента G в компартмент B не делается, поскольку считается, что кинетическое поведение системы не зависит от скорости перехода препарата в компартмент B , если к моменту следующего выброса это количество препарата успевает достичь компартмента B . То есть поведение системы зависит только от количества препарата в компартменте B в моменты таких выбросов.

Предполагается, что в период времени между двумя выбросами, т.е. в промежутке $T_1 < t < T_2$, поведение препарата в системе следует приведенному выше описанию. К моменту второго выброса T_2 , количество препарата, накопленное в компартменте B , можно выразить следующим соотношением:

$$DB_2 = (1-FG \cdot FB) \cdot DB_1 + XB_2, \quad (\text{П.4})$$

где XB_2 — количество препарата, перешедшее из центрального в компартмент B в промежутке времени от T_1 до T_2 . В момент времени T_2 часть (FB) количества препарата (DB_2) возвращается в компартмент G .

Если препарат вводится перорально, его часть (FG) всасывается из ЖКТ в центральную камеру в соответствии с кинетикой первого порядка (константа скорости процесса K_{abs}). Процесс рециркуляции описывается так же, как и после внутривенного введения.

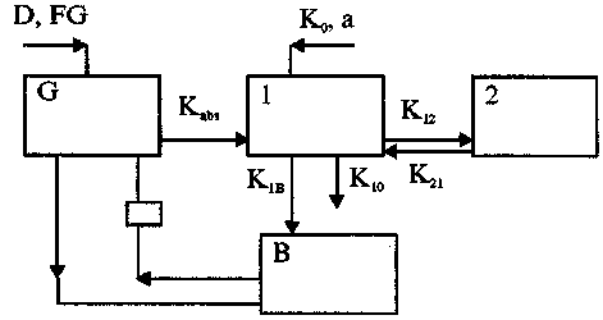


Рис. П.4. Схема ФК-модели для описания энтерогепатической циркуляции препарата.

Переход части препарата из компартмента G в компартмент B соответствует эффекту первого прохождения препарата.

Выведение препарата происходит постоянно из центрального компартмента в соответствии с линейной кинетикой (константа скорости процесса K_{10}).

Идентификация неизвестных параметров предложенной ФК-модели ($K_{10}, K_{12}, K_{21}, K_{abs}, K_{1B}, V, FB, FG, T_1, T_2$, где V — кажущийся объем распределения) по имеющимся результатам измерения концентрации может быть произведена с помощью подходящего метода оптимизации.

Полученные значения ФК-параметров модели могут быть использованы, например, для вычисления площади под ФК-кривой после внутривенной инфузии продолжительностью a часов с постоянной скоростью K_0 (AUC_{inf}) и перорального (AUC_{oral}) введения дозы D препарата:

$$AUC_{inf} = a \cdot K_0 + FG \cdot FB \cdot (DB_1 + DB_2) / V \cdot (K_{10} + K_{1B}), \quad (\text{П.5})$$

$$AUC_{oral} = FG \cdot [D + FB \cdot (DB_1 + DB_2)] / V \cdot (K_{10} + K_{1B}). \quad (\text{П.6})$$

Предложенная модель может также учитывать временной лаг (TL) до начала процесса всасывания препарата в ЖКТ.

Таким образом, рассмотренная модель является достаточно гибкой и может использоваться для относительно реалистичного описания феномена энтерогепатической циркуляции препарата в организме.

Приложение 2.

Процедура оценки клиренса эндогенного креатинина

Измерения или оценки клиренса креатинина (Cl_c) у «тяжелых» пациентов с нестабильной почечной функцией осложняются необходимостью многократного получения анализов мочи в определенные моменты времени. Известны различные методы оценки клиренса креатинина, общим ограничением которых являлось предположение о стабильности этого показателя у пациента. Предложенный в работе [277] динамический подход свободен от указанного недостатка.

Динамическая модель основана на следующем соотношении:

$$V \cdot (C_1 - C_2) = P - E, \quad (\text{П.7})$$

где V — кажущийся объем распределения эндогенного креатинина (в сотнях мл), C_1 и C_2 — первое и второе измерения уровня креатинина в крови (мг/дл), обычно взятые с суточным временным интервалом, т.е. изменение общего количества креатинина в организме пациента в течение суток равно разности между его продукцией (P , мг) и его экскрецией (E , мг) в течение этого периода времени. Так как V меньше, чем общий объем жидкости организма, его можно приблизительно аппроксимировать как 40% массы тела пациента (W , в сотнях грамм).

Тогда можно записать, что изменение концентрации креатинина за сутки равно:

$$\Delta C (\text{мг/сут}) = 0.4 \cdot W \cdot (C_1 - C_2) / \text{число дней между измерениями } C_1 \text{ и } C_2.$$

Данные работы [489], основанные на тщательном измерении экскреции креатинина с мочой (E , мг/кг/сут) у пациентов без каких-либо изменений почечной функции, позволили получить регрессионную зависимость такой экскреции от возраста (A , лет):

$$E = 29.305 - 0.203 \cdot A. \quad (\text{П.8})$$

Поскольку почечная функция этих пациентов была достаточно стабильна, то

$$E = P. \quad (\text{П.9})$$

Таким образом, появилась возможность использовать данные об экскреции креатинина для получения оценок его продукции в организме пациента. Кроме того, для последующих соотношений предполагалось, что у этих пациентов среднее значение концентрации креатинина в крови было 1.1 мг/дл.

Обозначим $P_1 = E = 29.305 - 0.203 \cdot A. \quad (\text{П.10})$

Как было показано автором [216], у пациентов с уремией наблюдается снижение экскреции (а значит, и продукции) креатинина. Используя данные этой работы, можно получить следующее регрессионное соотношение для продукции креатинина (CP , мг/сут) в зависимости от креатинина в крови (C , мг/дл):

$$CP = 1344.3 - 43.76 \cdot C. \quad (\text{П.11})$$

Теперь с помощью отношения $R = P_2/P_3$ можно согласовать продукцию креатинина (средняя концентрация по двум измерениям C_1 и C_2 равна C_{avg}) с возрастом пациента:

$$P_2 = 1344.3 - 43.76 \cdot C_{avg}; \quad (\text{П.12})$$

$$P_3 = 1344.3 - 43.76 \cdot 1.1, \quad (\text{П.13})$$

где 1.1 — среднее значение концентрации креатинина в крови, принятое для пациентов в исследовании [489], т.е. согласованное с возрастом значение продукции креатинина у пациента равно:

$$P_4 = P_1 \cdot R. \quad (\text{П.14})$$

Теперь продукция креатинина может быть согласована с массой тела пациента:

$$P = P_4 \cdot W \quad (\text{П.15})$$

и с полом пациента с помощью коэффициента 0.9 у женщин для учета меньшей мышечной массы. Кроме того, для пациентов, мышечная масса которых меньше нормальной (например, у пациентов с цирро-

зом или СПИДом), можно дополнительно согласовать продукцию креатинина с помощью коэффициента, оценивающего его мышечную массу в процентах от нормальной.

В результате получаем оценку продукции креатинина, согласованную с возрастом, весом, полом пациента и степенью тяжести уремии.

Справедливо следующее соотношение для клиренса креатинина: концентрация в крови \times объем крови, очищаемый за сутки = концентрация в моче \times объем мочи, экскретируемый за сутки,

или, другими словами, концентрация в крови $\times Cl_{Cr}$ за мин $\times 1440 = 24$ -часовая экскреция с мочой.

Возвращаемся к исходному соотношению для изменения креатинина в течение суток:

$$0.4 \cdot W \cdot (C_2 - C_1) / \Delta = P - C_{avg} \cdot Cl_{Cr} \cdot 1440, \quad (\text{П.16})$$

где клиренс креатинина Cl_{Cr} измеряется в сотнях мл/мин, Δ — промежуток времени между измерениями, сут.

Последнее соотношение позволяет вычислить клиренс креатинина без сбора мочи с учетом возраста, массы тела, пола пациента на основе измерений двух нестабильных и изменяющихся во времени или одного постоянного значений уровня концентрации креатинина в крови пациента.

Оценка точности метода была проведена на основе анализа данных 378 наблюдений для 29 пациентов, у 14 из которых была проведена трансплантация почки. Средняя ошибка между измеренным и оцененным по предложенной методике значениями клиренса креатинина была $\pm 25\%$ (рис. П.5). Эта величина может показаться высокой, а точность оценки недостаточной. Однако в рамках традиционных методик измерение концентрации уровня креатинина в крови производится с коэффициентом вариации 5%, в моче — с коэффициентом вариации 8%, а сбор мочи за сутки — с коэффициентом вариации 5%. Тогда результирующее значение измеренного клиренса креатинина будет иметь коэффициент вариации порядка 11%, а соответствующие 95% доверительные интервалы —

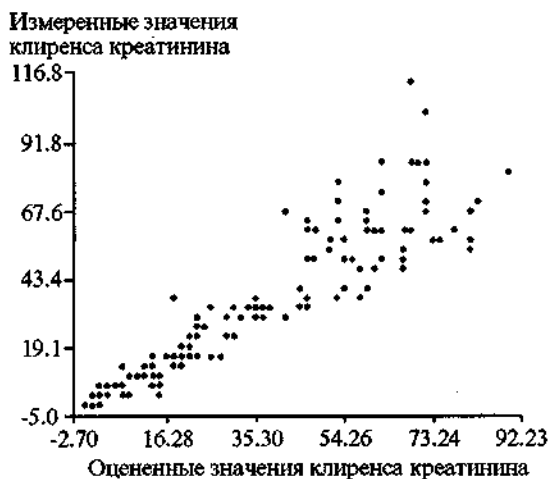


Рис. П.5. Сравнение оценок клиренса креатинина по предложенной методике и его измерений классическими методами.

$\pm 22\%$. Значения погрешности, характерные для классических методов измерений, хорошо согласуются с оценками точности предложенного метода. Преимущество же последнего заключается в удобстве его применения в клинической практике, особенно для пациентов с нестабильной почечной функцией и пациентов, проходящих процедуру диализа.

Приложение 3. Некоторые математические формы описания ФД-зависимостей

Как было сказано ранее, для множества препаратов зависимость эффекта, измеряемого переменной непрерывного типа, от концентрации имеет форму S-образной кривой.

Отличительной особенностью таких кривых является наблюдаемый низкий уровень эффекта на малых дозах, постепенный его рост при увеличении получаемых доз до достижения плато на больших дозах. Это связано с важным биологическим свойством действия препаратов — наличием максимального эффекта. Любой показатель биологического лекарственного средства должен иметь некоторый максимальный предел с ростом значений концентрации. При этом наиболее распространенным описанием зависимости эффекта (Y) от концентрации (X) является сиг-

моидная функция, или модель Хилла. Математическая форма записи такой модели представляет собой выражение:

$$Y = a + \frac{\beta \cdot X^\delta}{\gamma^\delta + X^\delta}$$

Часто ФД-модель рассматривается как эмпирическая математическая функция, которая наилучшим образом приближает имеющиеся данные. В зависимости от конкретных значений и конкретной формы зависимости экспериментальных данных возможна достаточно хорошая их аппроксимация и другими математическими функциями, например, моделью Гомперца: $Y = a \cdot \exp\{-\exp[\beta - \gamma \cdot X]\}$,

моделью Вейбулла: $Y = a - \beta \cdot \exp\{-\gamma \cdot X^\delta\}$,

логистической моделью: $Y = \frac{a}{1 + \exp\{\beta - \gamma \cdot X\}}$.

Приближенные оценки параметров этих ФД-моделей могут быть получены графическими методами (рис. П.6), а более точные — с помощью подходящих методов оптимизации. Возможно пробное использование различных математических моделей для описания имеющихся данных, идентификация модельных параметров и сопоставление форм экспериментальной и модельной кривых. Окончательный выбор наиболее подходящей модели произво-

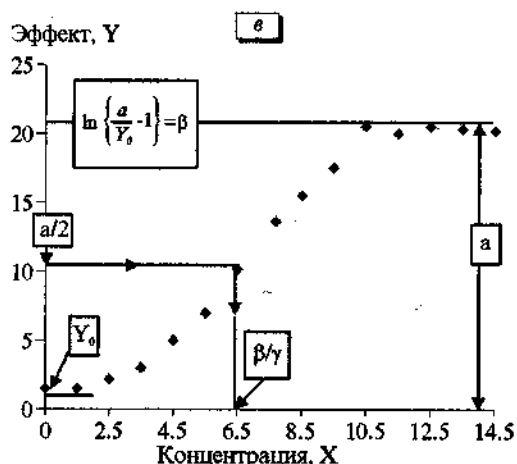
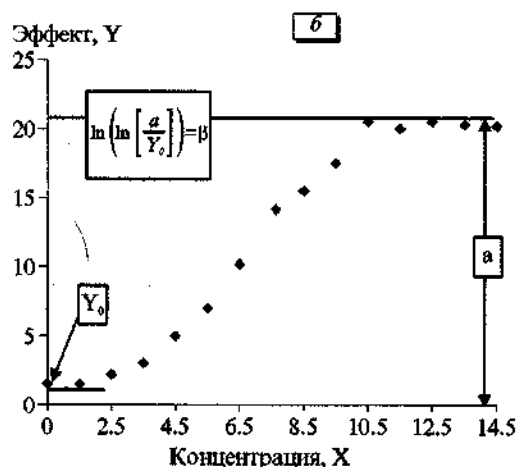
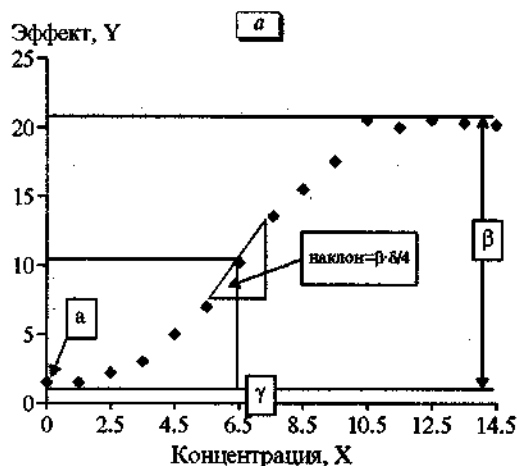


Рис. П.6. Графическая предварительная оценка параметров модели. а — модель Хилла; б — модель Гомперца; в — логистическая модель.

дится затем с помощью сравнения показателей точности аппроксимации данных.

Приложение 4. Статистический анализ данных исследований биоэквивалентности

Возрастающий интерес к проблеме биоэквивалентности в последнее время объясняется появлением большого количества генерических лекарственных препаратов. Объектами исследования биоэквивалентности являются генерические препараты, предназначенные для внесосудистого введения, если их действие опосредовано появлением лекарственного средства в системном кровотоке. Биоэквивалентность (ФК-эквивалентность) является достаточно емким и многогранным понятием. Для установления биоэквивалентности генерических и оригинальных препаратов выполняется специальное ФК-исследование, позволяющее сравнить относительную биодоступность лекарственного вещества при введении одинаковых доз при одинаковых условиях. Относительная биодоступность характеризуется степенью всасывания (относительным количеством препарата, достигающим системного кровотока) и скоростью процесса всасывания.

Несмотря на кажущуюся простоту такого определения биоэквивалентности, достаточно сложной задачей оказалось найти точный способ практической оценки и сравнения скоростей всасывания препарата. До сих пор нет единого мнения, какие показатели должны быть рассмотрены для установления биоэквивалентности, а также, какие статистические процедуры лучше применять для анализа этого типа данных. Большинство этих вопросов рассмотрено в работах [27, 120, 198, 233, 338, 355, 359, 409, 477, 503, 505, 506, 558, 559, 561]. Проведение исследований биоэквивалентности и статистический анализ результатов таких исследований регламентируется специально разработанными правилами [8, 264]. Попытаемся проанализировать методические рекомендации к проведению статистического анализа исследований биоэквивалентности, разработанные и действующие в настоящее время в США [264], а также некоторые теоретические работы в этой области.

Статистические процедуры для оценки биоэквивалентности. Обычно клинические исследования, целью которых является установление биоэквивалентности, проводятся в соответствии с двойным слепым АВ/ВА перекрестным дизайном. В качестве стандарта для сравнения обычно берется известный зарегистрированный препарат, а в качестве тестового — изучаемый препарат со сходными свойствами.

Стандартная процедура представляет собой измерение уровней концентрации сравниваемых препаратов и метаболитов в крови (иногда еще и в моче) после получения однократной дозы или при повторяющемся дозировании для каждого субъекта, включенного в исследование. Периоды измерения концентрации для различных препаратов у одного и того же субъекта разделяются достаточно продолжительным временным интервалом (5-6 периодов полувыведения

препарата), необходимым для исключения взаимовлияния препаратов. Измерения концентраций при однократном приеме препарата производятся в течение, по меньшей мере, трех-четырёх периодов полувыведения препарата или прекращаются после снижения концентрации ниже пределов регистрации.

Согласно принятым в настоящее время правилам [264], биоэквивалентность проверяется с помощью немодельного метода. Правила регламентируют выбор основных показателей эквивалентности, которые оцениваются непосредственно по зарегистрированным кривым «концентрация—время». Минимальный набор основных параметров сравнения при однократном приеме препаратов включает средние значения (или медианы) следующих ФК-показателей [264]:

♦ AUC_{0-T} — площадь под ФК-кривой «концентрация—время» от нулевого момента времени до времени T последнего измерения, вычисленная методом трапеций;

♦ $AUC_{0-\infty}$ — площадь под ФК кривой «концентрация—время» от нулевого момента времени до бесконечности:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-T} + \frac{C_T}{\lambda},$$

где C_T — значение последней измеренной концентрации, λ — константа скорости элиминации препарата, вычисленная подходящим методом (например, методом наименьших квадратов по последним измерениям концентрации, соответствующих нисходящей фазе ФК-профиля);

♦ значение максимальной концентрации C_{max} и значение времени достижения максимальной концентрации T_{max} , оцененные без интерполяции по зарегистрированным кривым.

Основным показателем биоэквивалентности считается так называемое отношение биодоступности — отношение площадей под ФК-кривыми для тестового препарата и стандарта. Это отношение является оценкой относительной степени всасывания. Параметры C_{max} и T_{max} рекомендуется использовать для сравнения скорости всасывания. Хотя минимальный набор и не включает показатель C_{max}/AUC , он также часто используется для оценки скорости всасывания [177, 427, 454].

Вопрос выбора адекватных показателей биоэквивалентности часто обсуждается в литературе. Известно, что хорошим индикатором абсолютной биодоступности является сравнение величин AUC при болюсном внутривенном введении и внесосудистом введении одной и той же дозы препарата, а относительной биодоступности — отношения величин AUC для сравниваемых препаратов. Однако одного параметра относительной биодоступности недостаточно для установления биоэквивалентности. Понятно, что два препарата могут иметь одинаковые значения AUC (а значит одинаковую степень всасывания), но различающиеся формы ФК-профиля, что в свою очередь приводит к различиям в терапевтическом эффекте. Это возможно, если один препарат имеет высокий уровень C_{max} и «острую» форму профиля, быстро стремящуюся к нулевому значению. Другой сравниваемый препарат при этом может иметь более пологий про-

филь и меньшее значение C_{\max} . Таким образом, это является аргументом в пользу учета отношений C_{\max} при тестировании биоэквивалентности.

До сих пор не решен однозначно вопрос выбора параметра для адекватной оценки скорости всасывания. Так, справедливость использования для этой цели значений C_{\max} и T_{\max} является предметом непрекращающихся споров. Достаточно сказать, что конкретные значения этих параметров зависят от моментов времени измерений концентрации. Авторы работы [427] на основе математического анализа доказали, что статистическая эквивалентность параметров AUC и C_{\max} является необходимым, но недостаточным условием для признания биоэквивалентности двух препаратов, т.е. если два препарата имеют эквивалентные значения параметров AUC и C_{\max} , они тем не менее могут не быть биоэквивалентны.

Существует мнение, что отношение параметров C_{\max}/AUC лучше, чем параметр C_{\max} , позволяет сравнить скорости абсорбции при проверке биоэквивалентности. Но автор статьи [426] привел контрпример, показывающий, что равные значения отношений C_{\max}/AUC двух препаратов могут быть получены и при неэквивалентных скоростях абсорбции. Дело в том, что преимущества сравнения C_{\max}/AUC были доказаны для линейных процессов абсорбции и элиминации препарата. Ясно, что для множества препаратов такие условия нарушаются. Кроме того, возможна и другая ситуация, когда процесс абсорбции является линейным, но описывается не одной камерой, часто называемой «депо», а, например, последовательностью нескольких камер (напоминающих звенья цепочки). Так, контрпример был построен на сравнении двух гипотетических препаратов, имеющих 100% биодоступность и одинаковую скорость выведения, равную 1. Продукт А абсорбируется из депо в соответствии с линейным процессом с постоянной скоростью 10. В то время как линейная абсорбция продукта Б моделируется с помощью последовательности 4 соединенных камер, однонаправленная скорость обмена между которыми равна 19.2. В результате расчетов получены одинаковые отношения C_{\max}/AUC для обоих продуктов, однако никто не сможет сказать, что процессы их абсорбции эквивалентны.

Тем не менее, несмотря на все споры и контраргументы, сравнение всех этих параметров предусматривается действующими правилами проведения исследований биоэквивалентности.

При многократном дозировании и исследовании биоэквивалентности при стационарном распределении препарата в организме рекомендуемый минимальный набор показателей включает [264]:

♦ $AUC_{0-\tau}$ — площадь под ФК-кривой «концентрация—время» от нулевого момента времени до конца интервала дозирования τ , вычисленная после установления стационарного состояния;

♦ значение максимальной концентрации C_{\max} и значение времени достижения максимальной концентрации T_{\max} , оцененные без интерполяции по зарегистрированным кривым после приема последней дозы препарата;

♦ C_{\min} — концентрация препарата в конце каждого интервала дозирования после установления стационарного состояния;

♦ C_{av} — средняя концентрация в интервале дозирования после установления стационарной концентрации препарата,

$$C_{av} = AUC_{0-\tau} / \tau;$$

♦ DF — флуктуации стационарной концентрации препарата: $DF = 100\% \cdot (C_{\max} - C_{\min}) / C_{av}$.

Необходимость изучения биоэквивалентности в стационарном состоянии должна быть обоснована в протоколе исследования.

До начала 80-х годов наиболее распространенным тестом для проверки биоэквивалентности и сравнения средних значений показателей был дисперсионный анализ, или анализ вариаций (ANOVA) [235,470]. В рамках этого метода выдвигалась стандартная нулевая гипотеза H_0 об отсутствии различий между сравниваемыми препаратами (или между выбранными показателями биоэквивалентности). Аддитивная модель, подразумевающая аддитивность вкладов различных составляющих, предполагает, что изучаемый эффект может быть представлен в виде суммы [355]:

$$X_{ijk} = \mu + \tau i + \sigma jk + \pi l + \varepsilon ijk, \quad (\text{II.17})$$

т.е. X_{ijk} — индивидуальное наблюдение переменной эффекта у j -субъекта после получения i препарата в k последовательности ($k=1,2$; $j=1,n/2$; $i=1$ и 2) представляет собой сумму:

- ♦ общего среднего μ ,
- ♦ параметра σjk , отражающего специфическую для данного j -субъекта реакцию,
- ♦ параметра τi , отражающего эффект от приема именно i препарата,
- ♦ параметра πl , характеризующего вклад, связанный с l периодом измерений ($l=1,2$),
- ♦ εijk — случайной ошибки модели. Предполагается, что ошибка εijk имеет нормальное распределение с нулевым математическим ожиданием и дисперсией $D\varepsilon$.

В рамках такой модели среднее значение параметра эффекта для i -препарата может быть выражено как $\bar{X}_i = \mu + \tau i + \varepsilon i$, ошибка εi имеет нормальное распределение с нулевым средним и дисперсией, равной $D\varepsilon/n$.

Кроме того, основными предположениями, лежащими в основе математической модели данных для метода анализа вариаций в исследованиях биоэквивалентности, являются нормальное распределение данных, рандомизация пациентов, близость значений дисперсии показателей для сравниваемых препаратов.

С помощью F-теста на определенном уровне значимости с учетом числа степеней свободы может быть проверена гипотеза о несущественном вкладе различий между препаратами в общую вариацию данных. Однако такой подход имеет ряд недостатков. Один из них связан с ключевым предположением, на котором основан данный подход. Подход может применяться только при условии полного отсутствия взаимовлия-

ния рассматриваемых препаратов в интервалах времени проведения соответствующих измерений. В случае, если период времени между приемом различных препаратов оказался недостаточным для полного исключения такого эффекта, данное предположение нарушается, и результаты оказываются неверными. Если отказаться от этого предположения, необходимые математические модификации модели оказываются слишком сложными [391,505]. Другая проблема обусловлена связью числа испытуемых, устанавливаемой величиной допустимых различий и мощности (чувствительности) теста. При достаточно большом объеме выборки можно статистически доказать наличие даже очень незначительных с клинической точки зрения различий. С другой стороны, наоборот, слишком маленький объем выборки может не позволить установить даже существенные различия. Попыткой регулировать последнее ограничение можно считать разработку так называемого правила «80/20» [242, 391,503]. Оно означает, что исследование биоэквивалентности должно быть спланировано и проведено так, чтобы мощность статистического теста для выявления 20% статистически значимого различия между препаратами была не меньше 80%.

При сравнении двух препаратов F-тест для анализа вариаций эквивалентен проверке традиционной нулевой гипотезы об отсутствии различий между средними значениями параметров биоэквивалентности μ_T и μ_R (\bar{X}_T и \bar{X}_R - их выборочные оценки, полученные на основе имеющихся данных) с помощью двустороннего критерия Стьюдента (обычно на уровне значимости 5%). Значение тестовой статистики в этом случае равно

$$t = \frac{\bar{X}_T - \bar{X}_R}{\sigma \sqrt{2/n}},$$

где n — число субъектов, включенных в исследование, σ — среднее квадратичное отклонение, оцененное с помощью анализа вариации для перекрестного дизайна (обычно оценка значения σ — квадратный корень из среднего квадрата «ошибки», или остаточной внутрииндивидуальной вариации MSE). Вычисленное значение статистики сравнивается с табличным для двустороннего критерия на выбранном уровне значимости. Однако данный тест, как и дисперсионный анализ, устанавливает лишь наличие или отсутствие различий. Таким образом, независимо от его мощности этот тест по своей сути является средством для проверки гипотезы о точном совпадении средних значений (и соответствующих препаратов), он не позволяет адекватно проверять гипотезу о «приблизительной эквивалентности». Поэтому в настоящее время такой подход применяется не для принятия окончательного решения о биоэквивалентности, а для проверки статистической значимости влияния определенных факторов: различий между препаратами (терапия), межиндивидуальных различий (субъекты), последовательности приема препаратов и периодов исследования — на наблюдаемую вариацию данных. Кроме того, полученная с помощью метода ANOVA оценка остаточной вариации (MSE) используется для расчета доверительных интервалов и планирования

необходимого числа включаемых в исследование пациентов.

Анализ вариаций и критерий Стьюдента являются параметрическими методами и предполагают нормальное распределение данных. Если распределение данных отличается от нормального или нарушаются любые другие приведенные выше предположения, лежащие в основе метода ANOVA, можно попробовать применить преобразование, приводящее к нормальному распределению, или использовать подходящие непараметрические процедуры сравнения. В случае исследований биоэквивалентности обычно применяют преобразование типа «взятие логарифма» (натурального \ln или десятичного \lg). Многие биологические признаки не могут принимать отрицательные значения и имеют несимметричное распределение, что свидетельствует в пользу их лог-нормального распределения. Но, что самое главное, результаты, полученные после такого преобразования, могут быть интерпретированы как геометрические средние. В исследованиях биоэквивалентности отношения средних показателей часто представляют больший интерес, чем различия между ними. Использование логарифмического преобразования позволяет перейти от разности между средними значениями преобразованных данных в соответствии с аддитивной моделью (для которой применимы хорошо разработанные статистические процедуры) к отношению соответствующих средних значений (или медиан) исходных данных.

Если предполагается лог-нормальное распределение соответствующего параметра, сравнение его преобразованных средних значений с помощью дисперсионного анализа проводится на основе мультипликативной модели данных. Приведем общий вид такой модели для проверки биоэквивалентности препаратов [355]:

$$X_{ijk} = \mu \cdot \tau_i \cdot s_{jk} \cdot \pi_l \cdot \varepsilon_{ijk}, \quad (\text{П.18})$$

где X_{ijk} — индивидуальное наблюдение переменной эффекта у j субъекта после получения i препарата в k последовательности ($k=1,2$; $j=1,n/2$; $i=1$ и 2) представляет собой произведение:

- ♦ общего среднего μ ,
- ♦ параметра s_{jk} , отражающего случайный эффект, специфический для данного j -субъекта при получении терапии в k последовательности,
- ♦ параметра τ_i , отражающего прямой эффект от приема именно i -препарата,
- ♦ параметра π_l , характеризующего влияние l периода измерений ($l=1, 2$),
- ♦ ε_{ijk} — случайной ошибки модели.

В этом случае $\ln s_{jk}$ имеет нормальное распределение с нулевым математическим ожиданием и Ds , а $\ln \varepsilon_{ijk}$ — нормальное распределение с нулевым математическим ожиданием и $D\varepsilon$.

Взятие логарифма от обеих частей модели приводит к соотношению:

$$Y_{ijk} = \ln X_{ijk} = \ln \mu + \ln \tau_i + \ln s_{jk} + \ln \pi_l + \ln \varepsilon_{ijk}.$$

Не вдаваясь в математические подробности, приведем сразу конечный результат, имеющий прикладное значение: разность средних значений \bar{Y}_2 и \bar{Y}_1

трансформированных переменных (при логарифмическом преобразовании данных) для сравниваемых препаратов является несмещенной оценкой логарифма отношений средних значений исходных переменных \bar{X}_2 и \bar{X}_1 , который в свою очередь оценивает логарифм отношения соответствующих прямых эффектов от сравниваемых препаратов τ_2 и τ_1 :

$$\bar{Y}_2 - \bar{Y}_1 = \ln \frac{\bar{X}_2}{\bar{X}_1} = \ln \tau_2 / \tau_1. \quad (\text{П.19})$$

Тогда легко выводится соотношение, связывающее коэффициент вариации для значений X_{ijk} (CVx) с остаточной вариацией для Y_{ijk} , предоставляемой, например, дисперсионным анализом после логарифмического преобразования данных:

$$D_s + D_\varepsilon = D(Y_{ijk}) = \ln \{1 + (CVx)^2\}. \quad (\text{П.20})$$

Если значение $(CVx)^2$ мало,

$$\ln \{1 + (CVx)^2\} \approx (CVx)^2.$$

Значит, стандартное отклонение трансформированных данных приблизительно равно коэффициенту вариации исходных данных. Последнее соотношение часто применяется для расчета таблиц необходимого числа испытуемых для исследований биоэквивалентности [153,154,245,355]. Надо иметь в виду, что коэффициент вариации исходных данных также относится в данном случае не к полной, а, скорее, к остаточной вариации.

Объяснение применению логарифмического преобразования данных можно найти и с ФК-точки зрения. Известное общее соотношение для основного показателя биоэквивалентности может быть записано в рамках линейной кинетики при условии, что выведение препарата происходит только из центральной камеры ФК-модели:

$$AUC_{0-\infty} = \frac{F \cdot D}{CL} = \frac{F \cdot D}{V \cdot k_{el}}, \quad (\text{П.21})$$

$F \cdot D$ — фракция дозы, достигшая кровотока, CL — клиренс препарата у данного субъекта, V — кажущийся объем распределения, k_{el} — константа скорости элиминации.

Таким образом, использование показателя AUC в качестве меры количества препарата, достигшего кровотока (степень всасывания), предполагает включение в модель мультипликативного члена CL (произведение V и k_{el}), который может рассматриваться как функция конкретного субъекта. А значит, межиндивидуальные различия не могут адекватно рассматриваться в рамках аддитивной модели исходных данных. Проведение логарифмического преобразования приводит к аддитивной модели:

$$\ln AUC_{0-\infty} = \ln F + \ln D - \ln V - \ln k_{el}. \quad (\text{П.22})$$

Похожие аргументы справедливы и для показателя C_{max} . В рамках однокамерной модели можно записать следующее уравнение для этого показателя биоэквивалентности:

$$C_{max} = \frac{F \cdot D}{V} \exp \{-k_{el} \cdot T_{max}\}, \quad (\text{П.23})$$

где параметры F , D и V также представлены в виде мультипликативного члена. После логарифмическо-

го преобразования последнее уравнение будет иметь вид, соответствующий аддитивной модели:

$$\ln C_{max} = \ln F + \ln D - \ln V - k_{el} \cdot T_{max}. \quad (\text{П.24})$$

Надо иметь в виду, что для проведения формальной проверки соответствия распределения определенного показателя нормальному или лог-нормальному закону в случае исследования биоэквивалентности обычно не хватает данных (при $n=20, 30$). Поэтому, если не возникает явного противоречия с данными, анализ проводят считая распределение параметров AUC и C_{max} лог-нормальным. Отказ от проведения логарифмического преобразования для этих показателей эффекта должен быть обоснован в протоколе исследования. Вообще, в соответствии с правилами, протокол исследования должен отражать предположения о форме распределения выбранных показателей эквивалентности, а также включать их индивидуальные значения, попарные индивидуальные различия (или отношения), средние значения (арифметические и геометрические), средние значения различий (или отношений), соответствующие стандартные отклонения и коэффициенты вариации. Желательно также представлять гистограммы распределения различий и логарифмических отношений основных показателей биоэквивалентности (AUC, C_{max}) [264].

Согласно действующим правилам, статистическая проверка биоэквивалентности состоит в статистическом сравнении средних значений параметров, выбранных в качестве показателей биоэквивалентности (например, AUC и C_{max}), с помощью интервального критерия. Если два таких средних значения оказываются «достаточно близкими» (не обязательно равными), препараты считаются биоэквивалентными. Пусть μ_T и μ_R — генеральные средние показатели биоэквивалентности для тестового и стандартного препаратов. Гипотеза о биоэквивалентности может быть сформулирована в терминах отношения сравниваемых параметров или в терминах их абсолютных различий. Для параметров AUC и C_{max} обычно принято сравнение отношений. Если Q_1 и Q_2 — нижняя и верхняя принятые допустимые границы биоэквивалентности, нулевая гипотеза об отсутствии эквивалентности может быть записана как:

$$H_0: \frac{\mu_T}{\mu_R} < Q_1 \quad \text{или} \quad \frac{\mu_T}{\mu_R} > Q_2, \quad (\text{П.25})$$

а соответствующая альтернативная гипотеза о наличии биоэквивалентности формулируется как:

$$H_A: Q_1 \leq \frac{\mu_T}{\mu_R} \leq Q_2. \quad (\text{П.26})$$

В случае проведения логарифмического преобразования формулировка гипотез также трансформируется:

$$H'_A: \delta_1 \leq \mu_T - \mu_R \leq \delta_2, \quad (\text{П.27})$$

где

$$\delta_i = \ln(Q_i)$$

при $i=1, 2$; в этом случае $\mu_T - \mu_R$ — разность средних значений показателя биоэквивалентности после логарифмической трансформации данных. Такой же вид гипотезы соответствует тестированию абсолютных различий.

Для отношений биоэквивалентности были выбраны допустимые пределы. Если рассматривается абсолютная арифметическая разница между средними, соответствующими допустимыми пределами различий считаются 20% от значения параметра μ_R (0.8-1.2). Эти пределы, однако, не являются инвариантными к обратному преобразованию, поскольку величина, обратная 0.8, равна 1.25. А это значит, что, несмотря на кажущуюся симметрию этих пределов, вывод об эквивалентности двух препаратов зависит от того, какой препарат считается тестовым, а какой стандартным. Кроме того, часто анализируются не сами AUC, а их натуральные логарифмы $\ln AUC$. Тогда значениям пределов 0.8-1.2 будут соответствовать также несимметричные пределы -0.223 и 0.183. Поэтому в настоящее время приняты значения пределов 0.8-1.25 для отношений показателей [264].

Процедура тестирования интервальных гипотез типа H_A или H'_A производится с помощью их декомпозиции и проверки двух соответствующих односторонних тестов для выбранных пределов эквивалентности δ_1 и δ_2 :

$$\begin{aligned} & H'_{01}: \mu_T - \mu_R < \delta_1 \quad H'_{A1}: \mu_T - \mu_R \geq \delta_1 \\ \text{и} \quad & H'_{02}: \mu_T - \mu_R > \delta_2 \quad H'_{A2}: \mu_T - \mu_R \leq \delta_2. \end{aligned} \quad (\text{П.28})$$

Вывод об эквивалентности в результате тестирования гипотез может быть сделан, если на одном и том же уровне значимости удастся отвергнуть обе нулевые гипотезы H'_{01} и H'_{02} , а значит, и общую интервальную гипотезу H_0 . Каждая составляющая данной гипотезы проверяется по стандартной процедуре тестирования простой односторонней гипотезы на одном и том же выбранном уровне значимости α . Например, в случае нормального распределения по критерию Стьюдента рассчитываются тестовые статистики вида [465]:

$$\begin{aligned} t_1 &= \frac{(\bar{X}_T - \bar{X}_R) - \delta_1}{\sigma \sqrt{2/n}} \\ \text{и} \quad t_2 &= \frac{\delta_2 - (\bar{X}_T - \bar{X}_R)}{\sigma \sqrt{2/n}}, \end{aligned} \quad (\text{П.29})$$

где σ^2 — средний квадрат «ошибки» (MSE), предоставляемый дисперсионным анализом. Рассчитанные значения статистик сравниваются с табличным для одностороннего теста и уровня значимости, обычно равного 5%.

В исследовании биоэквивалентности процедура проверки двух таких односторонних гипотез приводит к установлению биоэквивалентности в том случае, если $100 \cdot (1 - 2 \cdot \alpha)\%$ доверительный интервал для различий (или отношений) полностью располагается внутри выбранного интервала эквивалентности. Поэтому в настоящее время для проверки биоэквивалентности обычно вычисляются 90% доверительные интервалы и проверяется, находятся ли они внутри выбранных пределов эквивалентности. Это соответствует проверке двух односторонних тестов на уровне значимости 5%. Однако по-прежнему обсуждается вопрос, какой доверительный интервал (90% или 95%) является более предпочтительным для такого рода ис-

следований. Это связано с тем, что обычно для констатации достоверных отличий тестируемого препарата от плацебо в контролируемых испытаниях уровень значимости для двустороннего теста устанавливается 5%. Однако при этом риск потребителя равен скорее 2.5%, чем 5%, поскольку если препарат «хуже» плацебо, он вообще не регистрируется. Таким образом, это является аргументом в пользу вычисления 95% доверительных интервалов, снижающих риск потребителя (зарегистрировать неэквивалентные препараты как эквивалентные) до 2.5% в исследованиях такого рода.

В настоящее время принято к индивидуальным вычисленным показателям AUC_i применять логарифмическое преобразование и весь последующий анализ проводить для этих трансформированных величин. Вычисленные границы 90% доверительного интервала для выборочной средней разности $\ln AUC$ подвергаются преобразованию, обратному взятию натурального логарифма ($\exp(\ln AUC)$), полученные значения сравниваются с пределами эквивалентности (0.8, 1.25). Избежать обратного преобразования можно, сравнив полученные значения для границ доверительного интервала с пределами эквивалентности по логарифмической шкале (-0.223; 0.223). Логарифмическое преобразование применяется и для переменной C_{\max} . В общем случае для отношений C_{\max} устанавливаются те же допустимые пределы эквивалентности, что и для переменной AUC.

Значения пределов биоэквивалентности обсуждаются в литературе и в настоящее время. Так, для отношений C_{\max} были предложены границы 0.7-1.43 [154,391]. Аргументом в пользу такого расширения допустимых пределов для отношений C_{\max} было замечание, что такой экстремальный параметр, как C_{\max} , основанный на единственном измерении, имеет большую вариацию, чем интегральный показатель AUC. Есть предложение также установить для препаратов с узким терапевтическим коридором более жесткие допустимые границы, скажем, 0.9-1.11 для AUC и 0.8-1.25 для C_{\max} [154]. В любом случае выбор допустимых пределов биоэквивалентности должен исходить не только из статистических, но и из клинических соображений, аналогично выбору «клинически значимого различия». При этом авторы [391] не исключают, что для некоторых антибиотиков такие границы могут быть даже односторонние, например, 0.8- ∞ .

Известно несколько способов построения доверительных интервалов для разности или отношения показателей биоэквивалентности: на основе парного критерия Стьюдента; на основе остаточной вариации, предоставляемой дисперсионным анализом ANOVA для перекрестного дизайна AB/BA; симметричные интервалы, предложенные Westlake; специальные непараметрические процедуры [391,465,504,505,558,560].

В случае построения 90% доверительного интервала для разности средних значений $d = \mu_T - \mu_R$ с помощью дисперсионного анализа ANOVA для сбалансированного (число пациентов в обеих подгруппах A и B одинаково и равно $n/2$) перекрестного дизайна AB/BA границы могут быть вычислены по формуле:

$$\bar{d} \pm t(n-2; 0.9) \cdot \sqrt{2 \cdot \text{MSE}/n}, \quad (\text{П.30})$$

где n — общее число включенных в исследование субъектов, MSE — средний квадрат ошибки, оцененный с помощью метода ANOVA, $t(n-2; 0.9)$ — коэффициент Стьюдента (определяется по соответствующим таблицам) для числа степеней свободы $n-2$ и двустороннего 10% уровня.

Тогда 90% доверительный интервал для отношений средних значений (μ_T/μ_R) с помощью дисперсионного анализа ANOVA для сбалансированного перекрестного дизайна AB/BA строится по формуле:

$$(\bar{X}_T \pm t(n-2; 0.9) \cdot \sqrt{2 \cdot \text{MSE}/n}) / \bar{X}_R. \quad (\text{П.31})$$

Если в выбранной математической модели данных постулируется отсутствие эффекта периода наблюдения и исследование биоэквивалентности проводится в соответствии с обычным перекрестным дизайном, предыдущие формулы несколько изменяются:

$$\begin{aligned} \bar{d} \pm t(n-1; 0.9) \cdot S_d / \sqrt{n}, \\ (\bar{X}_T \pm t(n-1; 0.9) \cdot S_d / \sqrt{n}) / X_R, \end{aligned} \quad (\text{П.32})$$

где S_d — стандартное отклонение попарных различий. Таким образом, в данном случае доверительные интервалы базируются на парном критерии Стьюдента.

В случае незначительного влияния периода наблюдения первые два метода будут давать практически совпадающие интервалы. Метод, предложенный Westlake [558,560], предоставляет доверительный интервал, симметричный относительно точки отсутствия различий. Далее нами будет приведена одна из непараметрических процедур.

Рассмотренные до сих пор статистические методы проверки биоэквивалентности были параметрическими, т.е. предполагали нормальное или лог-нормальное распределение сравниваемых параметров. Для решения этой задачи применяются и непараметрические методы. Так, поскольку переменная T_{\max} по своей природе не может иметь нормальное или лог-нормальное распределение, рекомендуется применять непараметрические методы анализа. Однако для небольшого объема выборок, часто используемых в таких исследованиях (20-30 испытуемых), традиционные непараметрические методы являются недостаточно эффективными. Обзор непараметрических методов, применяемых в исследованиях биоэквивалентности, приведен в работах [244,391,503].

Остановимся подробнее на одном из непараметрических методов, используемых при проверке биоэквивалентности. Он представляет собой некоторое обобщение теста знаковых рангов Уилкоксона [504,505]. Как было сказано выше, для проверки биоэквивалентности строятся доверительные интервалы для отношений биодоступности $\text{AUC}(\text{test})/\text{AUC}(\text{standard})$, при этом предполагается определенная форма их распределения. Метод Уилкоксона позволяет построить такие интервалы без учета формы распределения и, кроме того, позволяет построить распределение вероятностей для значений отношений биодоступности. Для данной процедуры предполагается, что в результате исследова-

ния, выполненного в соответствии с перекрестным планом, было получено n индивидуальных значений отношений биодоступности $r_i = \text{AUC}(\text{test})/\text{AUC}(\text{standard})$ ($i=1,2,\dots,n$). Для всех полученных значений r_i вычисляются значения геометрических средних $g_{ij} = \sqrt{r_i r_j}$ (для всех значений i меньше или равных j , $j=1,\dots,n$), всего $n(n+1)/2$ значений g_{ij} . Полученные значения геометрических средних ранжируются от меньшего к большему. Не вдаваясь в математические подробности (они детально изложены в работе [504]), можно сказать, что для наиболее распространенного случая $n=12$ искомые границы 95% доверительного интервала задаются 14-м (нижняя граница) и 65-м (верхняя граница) значениями ранжированных геометрических средних (для $n=24$ между 82-м и 219-м средним). Поскольку при наличии биоэквивалентности индивидуальные отношения AUC должны распределяться вокруг 1, а доверительные интервалы для среднего отношения не должны выходить за пределы (0.8, 1.25), построенная гистограмма распределения индивидуальных геометрических средних дает наглядное представление о соответствии имеющихся данных гипотезе о биоэквивалентности. Строго гипотезу о равенстве единице медианного элемента распределения геометрических средних проверяют с помощью критерия знаковых рангов Уилкоксона. Для этого вычисляются отдельно суммы рангов геометрических средних в ранжированном ряду, больших и меньших единичного значения. Меньшую из двух таких сумм сравнивают с соответствующим табличным значением [153,504]. Медиана распределения в случае $n=12$ вычисляется как среднее значение 39-го и 40-го элементов. Кроме того, визуальный анализ такого распределения может позволить выявить мультимодальность распределения для некоторых препаратов. Такое возможно в случае, если среди испытуемых выделяются субъекты, например, с высокой и низкой скоростью метаболизма одного из препаратов.

Последнее обстоятельство, в соответствии с имеющимися правилами, требует специального рассмотрения и отражения в протоколе исследования [264]. Резко отклоняющиеся наблюдения (outliers) в исследованиях биоэквивалентности, обычно проводящегося по перекрестной схеме, означают, что у одного или нескольких субъектов значения различий или отношений индивидуальных показателей биодоступности существенно отличаются от значений в основной группе. Это может быть связано либо с недостатками сравниваемого препарата (например, с особенностями его растворимости), либо с наличием малочисленных подпопуляций, у которых относительная биодоступность сравниваемых препаратов значимо отличается от этого показателя более многочисленной популяции. Для этой популяции данные препараты являются небиоэквивалентными, даже если они признаются биоэквивалентными в среднем. Для проверки таких резко выделяющихся наблюдений разработаны специальные статистические тесты. В случае одного выделяющегося наблюдения наиболее часто применяется тест, основанный на проверке стьюдентизированного остатка [349]. Тем не менее резко выделяющиеся наблюде-

ния не могут быть автоматически исключены из анализа только на основании проверки статистического теста. В случае, если статистический анализ показал наличие таких наблюдений, необходимо привести в протоколе научное объяснение этого явления и доказательство справедливости исключения данных этих субъектов из последующего анализа.

Популяционная и индивидуальная биоэквивалентность. Традиционный подход к оценке биоэквивалентности предполагает сравнение средних значений параметров, не изучая в явном виде интраиндивидуальную вариабельность реакций на эти препараты (в данном случае интраиндивидуальная вариабельность означает различия в индивидуальной ФК последовательно получаемых субъектом сравниваемых препаратов). Такой «усредненный» подход является частным случаем так называемой популяционной биоэквивалентности. Она подразумевает получение и сравнение не только средних оценок параметров, выбранных для установления наличия или отсутствия биоэквивалентности, а построение и сравнение полного распределения ФК-параметров у изучаемой популяции. В этой области существует еще много вопросов, подробнее этот подход рассмотрен в [242]. Популяционный подход является важным шагом к изучению индивидуальной биоэквивалентности, поскольку предполагает оценку вариабельности параметров. Однако такой подход не позволяет прогнозировать реакцию пациента на замену одного сравниваемого препарата другим в ходе терапии, что бывает очень важно в случае препаратов с узким терапевтическим коридором. Такой анализ возможен в рамках изучения индивидуальной биоэквивалентности [44,68,179,221,242,288,337,458,502,554].

По определению, предложенному авторами [242], индивидуальная биоэквивалентность предполагает, что значения выбранных параметров будут достаточно близкими для большинства субъектов рассматриваемой популяции. Это определение содержит два понятия, нуждающихся в уточнении: как определить, что два интраиндивидуальных значения параметра близки и каков должен быть минимальный процент пациентов с близкими значениями параметров в популяции. Существует мнение, что для изучения индивидуальной биоэквивалентности для полного исключения взаимовлияния препаратов более корректным будет исследование, основанное на перекрестном плане с четырьмя периодами измерений. Каждый испытуемый должен получить каждый препарат дважды в разной последовательности. Другая проблема состоит в том, что пока не выработано правило, регламентирующее допустимую интраиндивидуальную вариабельность. С точки зрения математики трудно разделить истинные различия между препаратами и интраиндивидуальную вариабельность. Ведь если интраиндивидуальная вариабельность достаточно выраженная, скорее всего в ходе исследования препараты будут признаны небоэквивалентными. Тогда какой же уровень различий признавать недопустимым проявлением интраиндивидуальной вариабельности в рамках признания препаратов биоэквивалентными в среднем? Была сделана попытка применять правило «75/

75» для оценки индивидуальной биоэквивалентности. В соответствии с этим правилом у 75% субъектов популяции индивидуальные отношения биоэквивалентности (отношения AUC) должны быть в пределах от 75 до 125%.

В октябре 2000 г. специально созданная Рабочая группа при FDA опубликовала в журнале «Statistics in Medicine» предварительный проект новых правил для более строгой оценки популяционной и индивидуальной биоэквивалентности [116,178,220,243,255]. Все предлагаемые критерии в основном являются интегральными, т.е. объединяют в одну формулу различия между соответствующими средними значениями параметров биоэквивалентности, различия между оценками их межиндивидуальной и интраиндивидуальной вариабельности. Все эти значения оцениваются с помощью популяционного подхода для 3- или 4-периодного мультитиперекрестного дизайна и объединяются в формулах критериев (для основных показателей AUC, C_{max}):

$$\theta_p = \frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_D^2 + (\sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2)}{\sigma_{WR}^2} \leq \theta_1, \quad (\text{П.33})$$

$$\sigma_D^2 = \text{var}(\mu_{IT} - \mu_{IR}) = (\sigma_{BT} - \sigma_{BR})^2 + 2(1 - \rho) \cdot \sigma_{BT} \cdot \sigma_{BR}$$

теперь X_{ijk} — k -измерение у пациента i после получения препарата j (j — T-test или R-reference) — независимые, распределенные со средним μ_j и дисперсией σ_{Wj}^2 (внутрииндивидуальная вариабельность). Индивидуальные средние μ_{IT} и μ_{IR} имеют совместное распределение с популяционными средними μ_j и дисперсией σ_{Bj}^2 (межиндивидуальная вариабельность). Корреляция обозначается как ρ . При анализе индивидуальной биоэквивалентности важным вопросом является оценка величины индивидуальных различий между значениями параметров биоэквивалентности для субъектов исследования и сравнение этих различий. Мерой таких различий в терминах взаимовлияния «субъект—препарат» является величина σ_D^2 . Равенство нулю этой величины говорит о том, что индивидуальные различия равны средним различиям $\mu_T - \mu_R$, из чего следует биоэквивалентность «в среднем». В случае популяционной биоэквивалентности критерий для ее проверки упрощается. В формулах отсутствует слагаемое σ_D^2 , сравниваются полные дисперсии показателей. Изменяются и допустимые пределы для этого критерия.

Для рассчитанных значений критерия строятся доверительные интервалы, которые сравниваются с предложенными допустимыми пределами. Поскольку исследования биоэквивалентности проводятся на небольшом количестве испытуемых, корректировать значения переоцененных доверительных интервалов предлагается с помощью статистического «бутстрап» (bootstrap) метода (параметрический метод компенсации погрешностей) [575].

Предложенный подход обсуждался в печати всеми заинтересованными сторонами: учеными, представителями фармацевтических фирм, представителями организаций, регламентирующих клинические исследования, и был впоследствии принят к исполнению в качестве новых правил [501]. Несмотря на допол-

нительные сложности проведения исследований по предложенной схеме (3- или 4-периодный мультиплекрестный дизайн) и последующего расчета в соответствии с предложенными статистическими процедурами (необходимо специальное программное обеспечение), данный подход является более обоснованным, чем применявшееся ранее правило «75/75». Вычисление 75% от полученных индивидуальных значений достаточно странно проводить в реальных исследованиях, обычно включающих 8-18 субъектов.

Программа ВЮЕВQV для проведения статистического анализа данных исследования биоэквивалентности. На основе действующих в настоящее время правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов [8,264] Бондаревой И.Б. была разработана программа ВЮЕВQV, которая применялась в течение последних 5 лет для статистической обработки данных таких исследований. Эта программа позволяет оценивать немодельным способом основные ФК-показатели, выбранные для демонстрации биоэквивалентности, по результатам проведенных измерений концентрации и проводить полный статистический анализ для оценки биоэквивалентности «в среднем». Моменты ФК-кривой (AUC, MRT — среднее резидентное время, VRT — дисперсия среднего резидентного времени) рассчитываются с помощью численного интегрирования методом трапеций, показатели C_{\max} и T_{\max} фиксируются непосредственно по измеренным значениям. Обо всех полученных таким образом показателях для тестового препарата и стандарта предоставляется полная параметрическая (средние значения, дисперсии, коэффициенты вариации) и непараметрическая (максимальные и минимальные значения, размах, медианы, квартили) статистика. Информация предоставляется также об индивидуальных и средних различиях (или отношениях) показателей. Набор процедур для статистического анализа данных включает: анализ вариаций, построение доверительных интервалов (95 и 90%) параметрическими и непараметрическими способами, построение гистограмм распределения попарных геометрических средних индивидуальных отношений AUC и C_{\max} (при условии лог-нормального распределения), парный критерий Стьюдента и построение графиков индивидуальных различий.

Правильность работы программы ВЮЕВQV была верифицирована по приведенным в статьях [454,505] данным исследований и приведенным там же результатам, полученным с помощью другого программного обеспечения.

Так, для приведенных в работе [505] данных (значения AUC) исследования теофиллина, с учетом последовательности АВ/ВА, нами были получены результаты, представленные в табл. П.1-П.3 (рассчитанные значения полностью совпадают с приведенными в работе [505]). Все расчеты проводились при условии лог-нормального распределения показателя AUC. Точечные и интервальные оценки средних отношений биодоступности, рассчитанные нами с помощью статистических процедур (табл. П.4), также совпадают с представленными авторами работы [505]. Проведен-

Таблица П.1. ФК-параметры AUC: [мг·ч/л] и ln AUC после получения 385.6 мг теофиллина натощак (стандарт — А) и после стандартного завтрака (тест — В) 12 добровольцами

п/п	AUC, мг·ч/л		Ln AUC	
	А	В	А	В
1	135.7	136.0	4.91	4.9
2	155.3	152.6	5.05	5.03
3	139.2	115.7	4.94	4.75
4	91.7	72.0	4.52	4.28
5	133.2	151.1	4.9	5.02
6	150.3	156.1	5.01	5.05
7	223.9	222.4	5.41	5.4
8	154.1	158.1	5.04	5.06
9	148.9	123.1	5.0	4.81
10	81.2	77.0	4.4	4.34
11	118.7	116.4	4.78	4.76
12	115.6	118.9	4.75	4.78
Статистические показатели				
\bar{X}	137.32	133.28	4.89	4.85
SD	36.28	40.01	0.26	0.31
Var, %	26.4	30.01	5.38	6.42
Геом.ср.	133.0	127.7		
Max	223.9	222.4	5.4	5.4
Min	81.2	72.0	4.4	4.3
Размах	142.7	150.4	1.01	1.13
Медиана	135.7	123.1	4.91	4.81
Квартиль-75%	150.3	152.6	5.01	5.03

Таблица П.2. Рассчитанные индивидуальные и средние значения отношений биодоступности (AUCtest/AUCstandard) при условии лог-нормального распределения показателя AUC (мультипликативная модель)

п/п	AUCtest/AUCstandard
1	1.0
2	1.02
3	1.2
4	1.27
5	0.88
6	0.96
7	1.01
8	0.97
9	1.21
10	1.05
11	1.02
12	0.97
Статистические показатели	
\bar{X} (геом. ср.)	1.04
SD	0.12

Таблица П.3. Дисперсионный анализ для показателя lnAUC, рассчитанный программой BIOEQV. Все факторы, кроме межиндивидуальной вариабельности, вносят статистически незначимый «вклад» в общую вариацию данных. В результате расчета получено значение MSE=0.007

Источник вариации	Сумма квадратов отклонений	Число степеней свободы	Средний квадрат	F-значение
Терапии	0.010	1	0.010	1.56
Периоды	0.000	1	0.000	0.025
Субъекты	1.763	11	0.160	24.55 ($p < 0.001$)
Остаточная ошибка	0.065	10	0.007	
Общая	1.838	23		

ный статистический анализ степени всасывания (AUC) показал, что различия в терапии не вносят существенный вклад в наблюдаемый разброс данных (ANOVA); точечные и интервальные оценки средних отношений биодоступности, полученные различными методами, находятся в заданных пределах биоэквивалентности; согласно парному критерию Стьюдента ($t=0.33$; 11 степеней свободы, 5% уровень значимости) среднее значение различий показателя lnAUC незначимо отличается от нуля. График (рис. П.7) демонстрирует симметричное распределение индивидуальных стандартизованных различий для показателя lnAUC вокруг нуля. Все стандартизованные значения различий располагаются в полосе [-2;2], что говорит об отсутствии резко отклоняющихся наблюдений. Надо заметить, что незначительное увеличение индивидуального отношения биодоступности, например, у 4-го добровольца привело бы к необходимости статистической проверки резко выделяющегося наблюдения. Постро-

енное распределение попарных геометрических средних индивидуальных отношений биодоступности (непараметрический тест) (рис. П.8) демонстрирует симметрию такого распределения (в интервале 0.90-1.23) относительно точки эквивалентности (единицы) и отсутствие подпопуляций пациентов с резко отличающимися значениями, что также свидетельствует в пользу статистической гипотезы о биоэквивалентности сравниваемых препаратов.

Приложение 5. Планирование исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов

Особенности статистического анализа исследований биоэквивалентности связаны со структурой перекрестного плана типа АВ/ВА. Как и в случае любых клинических исследований при планировании исследований биоэквивалентности возникает пробле-

Таблица П.4. Точечные и интервальные оценки для средних отношений биодоступности (AUC_{test}/AUC_{standard})

Статистический метод	Точечная оценка	Доверительный 95% интервал
Парный критерий Стьюдента (lnAUC)	1.04	0.97-1.12
Анализ вариаций (lnAUC)	1.04	0.96-1.13
Непараметрический критерий Уилкоксона	1.02 (медиана)	0.97-1.11

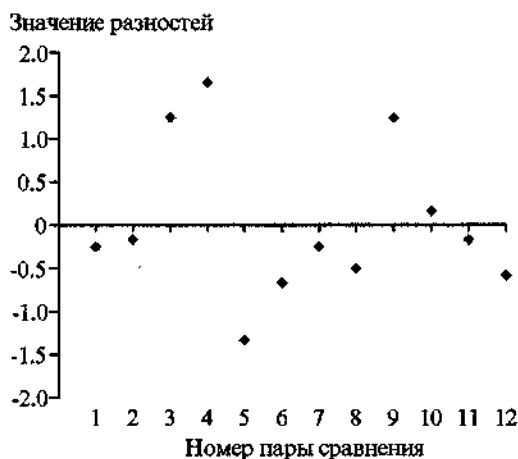


Рис. П.7. График значений индивидуальных стандартизованных различий показателя lnAUC.



Рис. П.8. Гистограмма распределения попарных геометрических средних индивидуальных отношений биодоступности.

ма определения минимального числа субъектов, необходимого для получения статистически значимого заключения, а после завершения статистического анализа полученных данных — проблема оценки мощности теста.

Пусть, как мы сказали в прошлом разделе, μ_T и μ_R — генеральные средние показателя сравнения для тестового и стандартного препаратов. Гипотеза о биоэквивалентности может быть сформулирована в терминах отношения сравниваемых параметров или в терминах их абсолютных различий. Для параметров AUC и C_{max} принято сравнение отношений (при условии лог-нормального распределения и мультипликативной модели данных). Если Q_1 и Q_2 — нижняя и верхняя принятые допустимые границы биоэквивалентности, нулевая гипотеза об отсутствии эквивалентности может быть записана как:

$$H_0: \mu_T/\mu_R < Q_1 \text{ или } \mu_T/\mu_R > Q_2, \quad (\text{П.34})$$

а соответствующая альтернативная гипотеза о наличии биоэквивалентности формулируется как:

$$H_A: Q_1 \leq \mu_T/\mu_R \leq Q_2. \quad (\text{П.35})$$

В случае проведения логарифмического преобразования формулировка гипотез также трансформируется:

$$H_A: \delta_i \leq \mu_T - \mu_R \leq \delta_2, \quad (\text{П.36})$$

где $\delta_i = \ln(Q_i)$, при $i=1, 2$; в этом случае $\mu_T - \mu_R$ — разность средних значений показателя биодоступности, соответствующая логарифмической трансформации. Такой же вид гипотезы соответствует тестированию абсолютных различий в случае, если предполагается нормальное распределение показателя биодоступности и аддитивная модель данных. Допустимые значения границ зафиксированы в Правилах.

Вывод об эквивалентности в результате тестирования гипотез может быть сделан, если $100 \cdot (1 - 2 \cdot \alpha)\%$ доверительный интервал для разницы (отношения) средних значений полностью располагается внутри выбранного интервала эквивалентности.

Требование определения необходимого числа включаемых в исследование субъектов диктуется экономическими и этическими соображениями. Число субъектов, необходимое для получения статистически значимого заключения о биоэквивалентности, зависит, как и в общем случае, от принятого в исследовании уровня значимости (α), мощности теста ($1 - \beta$), допустимой величины различий ε и величины дисперсии данных σ^2 . Три первые величины обычно задаются в соответствии с действующими правилами. Вариация данных оценивается либо по прошлому опыту проведения аналогичных исследований, либо по данным литературы, либо по «пилотному» исследованию. Чем более вариабельны данные, тем больше пациентов потребуются для демонстрации биоэквивалентности лекарственных препаратов в исследовании.

Предполагая отсутствие влияния периода наблюдения, и при проведении исследования биоэквивалентности в соответствии с обычным перекрестным дизайном вычисление доверительных интервалов базируется

на парном критерии Стьюдента. Поэтому самым простым способом оценки необходимого числа включенных субъектов будет расчет по следующей формуле при условии равенства средних значений $\mu = \mu_R = \mu_T$:

$$n = \frac{2\sigma^2(t(f, \alpha) + t(f, \beta))^2}{\varepsilon^2}, \quad (\text{П.37})$$

где ε — величина допустимых различий между средними значениями, n — число включенных субъектов, число степеней свободы $f = n - 1$ при вычислении доверительных интервалов на базе парного критерия Стьюдента, $f = n - 2$ в случае, если учитывается влияние периода наблюдений и доверительный интервал строится на базе подходящей процедуры ANOVA. В любом случае получается, что для определения по таблицам значения коэффициента Стьюдента $t(f, \alpha)$ необходимо знать число включенных субъектов n , а именно его мы и пытаемся рассчитать по формуле. Для разрешения этого противоречия обычно применяют итерационную процедуру, а в качестве первоначальной оценки значения коэффициента Стьюдента берется его соответствующее значение при бесконечном числе степеней свободы, т.е. соответствующее значение стандартного нормального распределения Z_α . В качестве значения σ в случае учета влияния периода наблюдений обычно используют среднее квадратичное отклонение, оцененное с помощью анализа вариации для перекрестного дизайна (оценка значения σ — квадратный корень из среднего квадрата «ошибки», или остаточной внутрииндивидуальной вариации MSE).

Последнее уравнение может быть модифицировано и выражено в терминах коэффициента вариации, $CV = \sigma/\mu$ и $\Omega = \varepsilon/\mu$ как:

$$n = 2 \cdot \frac{CV^2 \cdot (t(f, \alpha) + t(f, \beta))^2}{\Omega^2}. \quad (\text{П.38})$$

В соответствии с действующими правилами проведения исследований при таком определении величина Ω не должна превышать значение 0,2, или 20%.

Приведенные формулы для оценки необходимого числа субъектов применимы как в случае аддитивной, так и в случае мультипликативной модели данных. Различия заключаются в оценке величины дисперсии σ^2 , или коэффициента вариации CV . Так, в случае предположения о лог-нормальном распределении данных и сравнении отношения средних значений коэффициент вариации данных мультипликативной модели CV оценивается по значению среднего квадрата ошибки σ^2 , предоставляемого анализом вариаций ANOVA для трансформированных данных $CV = \sqrt{\exp(\sigma^2) - 1}$.

Если квадрат CV достаточно мал, то $CV \approx \sigma$.

Рассмотрим случай, когда известно, что предположение о равенстве средних значений показателей $\mu = \mu_R = \mu_T$ нарушается. Пусть теперь $\delta = \mu_T - \mu_R$.

Поскольку кривые мощности процедуры проверки двух односторонних тестов симметричны относительно 0, рассмотрим случай $0 < \delta = \delta_0 < 0,2\mu_R$.

Тогда необходимое число субъектов в исследовании для поддержания мощности на уровне 80% и допустимых различиях $\Omega\%$ (обычно 20%) определяется по формуле:

$$n(\delta_0) \geq 2 \cdot \frac{CV^2 \cdot (t(f, \alpha) + t(f, \beta))^2}{[\Omega - \delta_0']^2}, \quad (\text{П.39})$$

где $\delta_0' = 100 \cdot \frac{\delta_0}{\mu_R}$,

CV — коэффициент вариации данных

$$CV = 100 \cdot \frac{\sigma}{\mu_R},$$

t — критическая точка распределения Стьюдента, f — число степеней свободы, $f = n - 1$, n — число субъектов. Зависимость правой части формулы от значения n опять приводит к необходимости применения итерационной процедуры поиска.

Может быть также решена и обратная задача — по числу включенных пациентов n , коэффициенту вариации CV , величине различий Ω и уровню значимости α оценить мощность статистического теста по проверке биоэквивалентности сравниваемых препаратов. Для этого, пользуясь таблицей распределения Стьюдента, определяют вероятность ошибки второго рода β по значению коэффициента Стьюдента, вычисленного по следующей формуле (при условии равенства средних значений показателя биодоступности):

$$t(f, \beta) = \frac{\Omega}{CV} \sqrt{\frac{n}{2}} - t(f, \alpha). \quad (\text{П.40})$$

Таблица П.5. Необходимое число субъектов для исследования биоэквивалентности в случае аддитивной модели: уровень значимости 5%, допустимые различия между средними значениями составляют 20% от μ_R [153]

CV, %	Мощность теста, %	$\mu_T - \mu_R$ в % от μ_R			
		0%	5%	10%	15%
5	70	4	4	6	12
7.5		6	6	8	24
10		8	8	12	40
12.5		8	10	18	62
15		10	12	24	88
17.5		4	16	32	118
20		16	20	40	152
22.5		20	24	50	192
25		24	30	62	238
27.5		30	36	74	288
30	34	42	88	342	
5	80	4	4	6	14
7.5		6	6	10	30
10		8	8	14	52
12.5		10	12	22	80
15		12	16	30	114
17.5		16	20	40	154
20		20	24	52	200
22.5		24	30	64	252
25		30	38	80	312
27.5		34	44	96	376
30	40	52	114	448	
5	90	4	6	8	20
7.5		6	8	12	40
10		8	10	20	70
12.5		12	14	30	110
15		14	20	40	156
17.5		20	26	54	212
20		24	32	70	278
22.5		30	42	90	350
25		36	50	110	430
27.5		44	60	132	520
30	52	72	156	618	

В случае нарушения предположения о равенстве средних значений последняя формула может быть записана как:

$$t(f, \beta) = \frac{[\delta'_0 - \Omega]}{CV} \sqrt{\frac{n}{2}} - t(f, \alpha). \quad (\text{П.41})$$

Мощность теста должна быть не меньше 80%.

Для оценки необходимого числа пациентов в исследованиях биоэквивалентности можно также пользоваться и табл. П.5, П.6. В них представлено число пациентов, которое необходимо включить в исследование биоэквивалентности для выбранных пределов 0.8-1.25, в зависимости от процента вариации исходных данных и различий (отношений) между средни-

ми значениями параметров ($\alpha=5\%$; $\beta=10, 20, 30\%$). При этом также в случае мультипликативной модели коэффициент вариации CV оценивается по значению среднего квадрата ошибки σ^2 , предоставляемого анализом вариаций ANOVA для трансформированных данных ($CV = \sqrt{\exp(\sigma^2) - 1}$).

Для аддитивной модели коэффициент вариации данных также должен относиться не к общей дисперсии, а в основном к ее остаточной компоненте. В таблицах предусмотрен вариант предположения о равенстве средних значений: столбец, соответствующий 0% различий в таблице П.5, и столбец, соответствующий отношению $\mu_T/\mu_R=1$, в табл. П.6. Все остальные столб-

Таблица П.6. Необходимое число субъектов для исследования биоэквивалентности в случае мультипликативной модели: $\alpha=5\%$, $Q_1=0.8$, $Q_2=1.25$ [153]

CV, %	Мощность теста, %	μ_T/μ_R				
		0.85	0.95	1.0	1.1	1.2
5	70	10	4	4	4	16
7.5		16	6	4	6	34
10		28	6	6	8	58
12.5		42	8	8	12	90
15		60	10	10	16	128
17.5		80	12	12	20	172
20		102	16	14	26	224
22.5		128	20	16	30	282
25		158	24	20	28	344
27.5		190	28	24	44	414
30	80	224	32	28	52	490
5		12	4	4	6	22
7.5		22	6	6	8	44
10		36	8	6	10	76
12.5		54	10	8	14	118
15		78	12	10	20	168
17.5		104	16	14	26	226
20		134	20	16	32	294
22.5		168	24	20	40	368
25		208	28	24	48	452
27.5	248	34	28	58	544	
30	90	292	40	32	68	642
5		14	4	4	6	28
7.5		28	6	6	8	60
10		48	8	8	14	104
12.5		74	12	10	18	162
15		106	16	12	26	232
17.5		142	20	16	34	312
20		186	26	20	44	406
22.5		232	32	24	54	510
25		284	38	28	66	628
27.5	342	44	34	78	752	
30	404	52	40	92	888	

цы таблиц П.5, П.6 соответствуют определенным значениям различий между средними значениями.

Поскольку предполагается деление пациентов на две подгруппы в соответствии с последовательностью получения сравниваемых препаратов, результаты расчета объема выборки были округлены до ближайшего четного числа.

Пример. Пусть в исследовании биоэквивалентности, проведенном по перекрестному плану АВ/ВА для 12 пациентов, получены значения C_{\max} . Среднее значение для одного препарата было оценено как 30.89, для второго — как 39.17. Внутрииндивидуальная дисперсия была оценена как $SD=10.5$. Предположим, исследование будет повторено. Сколько пациентов должно быть включено, чтобы оно удовлетворяло Правилам при условии нормального распределения показателя и аддитивной модели данных?

Для ответа на этот вопрос оценим по имеющимся данным общее среднее значение как $\mu=(30.89+39.17)/2=35.03$; пусть $\sigma=SD=10.5$, так что коэффициент вариации данных $CV=\sigma/\mu$ приблизительно равен 30%.

В соответствии с рекомендациями значение $\Omega=0.2$, мощность теста должна быть не менее 80%, а уровень значимости 5%. По табл. П.5 число включенных в исследование пациентов для поддержания желаемой мощности теста оценивается как $n=40$.

Теперь рассмотрим ту же задачу при условии лог-нормального распределения и сравним отношения между средними значениями. Применим логарифмическое преобразование к исходным данным. Пусть теперь среднее значение C_{\max} после логарифмического преобразования для одного препарата равно 3.36, для другого 3.54. Оценка внутрииндивидуальной дисперсии $SD=0.3$ по результатам ANOVA, т.е. коэффициент вариации исходных данных приблизительно равен 30%. Попробуем ответить на тот же вопрос с помощью табл. П.6. Для 80% мощности теста, 5% уровня значимости, допустимых различий $\Omega=20\%$ и в этом случае по-прежнему предполагая равенство средних значений наиболее близкое табличное значение для числа включенных в исследование пациентов будет $n=32$.

Список сокращений

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ММ – множественная модель
МИК – минимальная ингибирующая концентрация
ПП – противосудорожные препараты
ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг
ФД – фармакодинамика
ФК – фармакокинетика
ФЭ – фармакоэкономика
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ЭЭГ – эхоэнцефалография
CBZ – карбамазепин
CBZEPX – основной метаболит карбамазепина
PHB – фенобарбитал
PHN – фенитоин
VAL – вальпроат

ЛИТЕРАТУРА

1. *Базара М., Шетти К.* Нелинейное программирование. М., 1982.
2. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.
3. *Беллман Р.* Математические методы в медицине. М., 1987.
4. *Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. 2-е изд. М., 2000.
5. *Бондарева И.Б.* Пакет прикладных программ для идентификации моделей транспорта радиофармпрепаратов в функциональной радионуклидной диагностике // Докл. и тезисы научной конференции (Москва, 23-26 февраля, 1993) с международным участием «Медицинская физика». М., 1993. С. 9-10.
6. *Бондарева И.Б.* Оптимизация дозирования лекарственных препаратов на основе принципов фармакокинетики // Дет. 6-ца. 2000. № 1. С. 82-84.
7. *Бондарева И.Б., Андреева О.В.* Оптимизация дозирования финлепсина, депакина и их форм с контролируемым высвобождением (финлепсина-ретард и депакина-хроно) у больных парциальной эпилепсией // Неврология на рубеже веков: Сборник МГМСУ. М., 2001. С. 83-85.
8. *Бондарева И.Б., Булаев В.М., Герасимов В.Б. и др.* Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов // М., 2001.
9. *Бондарева И.Б., Карлов В.А., Андреева О.В.* Фармакокинетические аспекты применения депакина // Леч. нервн. бол. 2001. № 2. С. 27-29.
10. *Бондарева И.Б., Наркевич Б.Я.* Идентификация моделей транспорта радиофармпрепарата в функциональной радионуклидной диагностике // Мед. радиол. 1991. № 5. С. 36-38.
11. *Васильев Ф.П.* Численные методы решения экстремальных задач. М., 1988.
12. *Воробьев Ф.П., Голобородько Н.К., Мануйлова А.М.* Математическое планирование эксперимента в биохимии и медицине. Харьков, 1977.
13. *Гилл Ф., Мюррей У., Райт М.* Практическая оптимизация. М., 1985.
14. *Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б. и др.* Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. Стандартные схемы, терапевтический лекарственный мониторинг, популяционное моделирование. СПб., 2000.
15. *Дрейпер Н., Смит Г.* Прикладной регрессионный анализ. М., 1986.
16. *Ермаков С.М.* Математическая теория планирования эксперимента. М., 1983.
17. *Карлов В.А.* Современная концепция лечения эпилепсии. // Неврол. и психиатр. (Вопр. теор.). 1999. Т. 99, № 5. С. 4-7.
18. *Келети Т.* Основы ферментативной кинетики. М., 1990.
19. *Ковалев А.М.* Нелинейные задачи управления и наблюдения в теории динамических систем. Киев, 1980.
20. *Леваков А.А.* Идентификация нелинейных систем // Дифференц. уравнения. 1983. Т. 19, № 6. С. 1074-1078.
21. *Мак-Мюррей.* Обмен веществ у человека. М., 1980.
22. *Михайлов И.Б.* Клиническая фармакология. СПб., 2000.
23. *Новосельцев В.Н.* Теория управления и биосистемы. М., 1978.
24. *Петров В.И., Гаевый М.Д., Галенко-Ярошевский П.А.* Основы клинической фармакологии и фармакотерапии. М., 2002.
25. *Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С.* Математическое моделирование в биофизике. М., 1975.
26. *Роциупкин Д.И., Фесенко Е.Е., Новоселов В.И.* Биофизика органов. М., 2000.
27. *Сергиенко В.И., Бондарева И.Б.* Математическая статистика в клинических исследованиях. М., 2000.
28. *Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., Маевский Е.И.* Статистические методы в доклинических испытаниях лекарственных препаратов: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000. С. 360-398.
29. *Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Березинская В.В. и др.* Использование математической модели фармакокинетики стрептомицина для поддержания его концентрации в крови на заданном уровне в условиях внутривенной инфузии // Антибиот. 1974. № 6. С. 546.
30. *Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А.* Фармакокинетика: Руководство. М., 1980.
31. *Справочник по прикладной статистике* // Под ред. Э.Лойда, У.Ледермана. М., 1989.
32. *Федоров В.В.* Вычислительные аспекты метода наименьших квадратов при анализе и планировании регрессионных экспериментов / Под ред. В.В.Федорова. МГУ. М., 1975.
33. *Федоров В.В.* Теория оптимального эксперимента. М., 1971.
34. *Харкевич Д.А.* Фармакология. М., 1999.
35. *Химмельблауд Д.* Прикладное нелинейное программирование. М., 1975.
36. *Aarons L.* Assessment of rate of absorption in bioequivalence studies // J. Pharm. Sci. 1987. Vol. 76, N 10. P. 853-855.
37. *Ackland S.P., Schilsky R.L.* High-dose methotrexate: A critical reappraisal // J. Clin. Oncol. 1987. Vol. 5. P. 2017-2031.
38. *Albani F., Riva R., Baruzzi A.* Carbamazepine clinical pharmacology: A review // Pharmacopsychiatry. 1995. N 28. P. 235-244.
39. *Al-Banna M.K., Kelman A.W., Whiting B.* Experimental design and efficient parameter estimation in population pharmacokinetics // J. Pharmacokinet. Biopharm. 1990. Vol. 18, N 4. P. 347-359.
40. *Albert K.S., Sakmar E., Hallmark N.M.R. et al.* Bioavailability of diphenylhydantoin // Clin. Pharm. Ther. 1974. Vol. 16, N 4. P. 727-735.
41. *Alexanderson B.* Prediction of steady-state plasma levels of nortriptyline from single oral dose kinetics: A study in twins // Eur. J. Clin. Pharm. 1973. Vol. 6, N 1. P. 44-53.
42. *Alvin J., Dixit B.N.* Pharmacological simplifications of alterations in the metabolism of chloramphenicol // Biochem. Pharmacol. 1974. Vol. 23, N 1. P. 139-151.
43. *Amdisen A.* Serum level monitoring and clinical pharmacokinetics of lithium // Clin. Pharmacokinet. 1977. Vol. 2, N 2. P. 73-92.
44. *Anderson S., Hauck W.W.* Consideration of individual bioequivalence // J. Pharmacokinet. Biopharm. 1990. Vol. 18, N 3. P. 259-273.
45. *Anggard E.* Pharmacokinetic and clinical studies on amphetamine dependent patients // Eur. J. Clin. Pharm. 1970. N. 3. P. 3.
46. *Ariens E.J., Simonis A.M.* A molecular basis for drug action // J. Pharm. Pharmacol. 1964a. Vol. 16. P. 137-257.
47. *Aronson J.K.* Clinical pharmacokinetics of digoxin // Clin. Pharmacokinet. 1980. N 5. P. 137.
48. *Atkinson A.C., Cox D.R.* Planning experiments for discriminating between models // J. R. Stat. Soc. 1974. Vol. B36. P. 321-348.
49. *Audoly S., D'Angio L.* On the identifiability of linear compartmental system: a revisited transfer function approach based on topological properties // Math. Biosci. 1983. Vol. 66. P. 201-228.
50. *Azarnoff D.L.* Drug interactions: clinical significance // Clin. Pharm. Ther. 1974. Vol. 16, N 5. Pt. 2. P. 986-988.

51. *Balant L.P., Gex-Febry M.* Physiological pharmacokinetic modelling // *Xenobiotica*. 1990. Vol. 20, N 11. P. 1241-1257.
52. *Bartels H.* Rational usage of therapeutic drug monitoring in antiepileptic treatment // *Eur. J. Pediatr.* 1980. Vol. 133. P. 193-199.
53. *Bass N.M., Williams R.L.* Guide to drug dosage in hepatic disease // *Clin. Pharmacokinet.* 1988. Vol. 15, N 3. P. 396-420.
54. *Battino D., Bossi L., Croci D. et al.* Carbamazepine plasma levels in children and adults: influence of age, dose and associated therapy // *Ther. Drug. Monit.* 1980. Vol. 2. P. 315-327.
55. *Bauer L.A., Blouin R.A.* Age and phenytoin kinetics in adult epileptics // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981. Vol. 31, N 3. P. 301-304.
56. *Bayard D.S., Jelliffe R.W., Schumitzky A. et al.* Precision drug dosage regimens using multiple model adaptive control: theory, and application to simulated vancomycin therapy // *Vasudevan memorial volume on theoretical physics, stochastic processes, and biological science* / Eds. K.S.Rao, R.Sridhar. Madras, 1990.
57. *Bayard D.S., Schumitzky A., Milman M.H.* Design of dosage regimens: a multiple model stochastic control approach // *Int. J. Biomed. Comput.* 1994. Vol. 36. P. 103-115.
58. *Bayard D., Jelliffe R.* Bayesian estimation of posterior densities for pharmacokinetic models having changing parameter values: Annual meetings of the society for computer simulation. San Diego. January 23-27, 2000. // *Health Sci. Simulation*. San Diego, 2000. P. 75-83.
59. *Bayer A., Crowell D., Nast C. et al.* Intravascular antimicrobial distribution in aortic endocarditis. Analyzed by computer-generated model: implication for treatment // *Chest*. 1990. Vol. 97. P. 611-617.
60. *Bayer A., Crowell D., Yih J. et al.* Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of amikacin and ceftazidime in tricuspid and aortic vegetations in experimental pseudomonas endocarditis // *J. Infect. Dis.* 1988. Vol. 158. P. 355-359.
61. *Bayes T.* An essay toward solving a problem in the Doctrine of Chances // *Philos. Trans. R. Soc.* 1783. Vol. 53. P. 370-418.
62. *Beal S., Sheiner L.* NONMEM user's guide. Pt 1: Technical report of the division of clinical pharmacology. San Francisco, 1980.
63. *Begg E.J., Atkinson H.C., Jeffery G.M. et al.* Individualised aminoglycoside dosage based on pharmacokinetic analysis is superior to dosage based on physician intuition at achieving target plasma drug concentrations // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989. Vol. 28, N 2. P. 137-141.
64. *Beller G.A.* Digitalis intoxication. A prospective study with serum level correlation // *N. Engl. J. Med.* 1971. Vol. 284. P. 989-993.
65. *Bellman R., Astrom K.J.* On structural identifiability // *Math. Biosci.* 1970. Vol. 7. P. 329-339.
66. *Benet L.Z., Galeazzi R.L.* Noncompartmental determination of steady-state volume of distribution // *J. Pharm. Sci.* 1979. Vol. 68. P. 1071-1074.
67. *Benet L.Z.* Biopharmaceutics and pharmacokinetics // *Ann. Repts. Med. Chem.* 1972. Vol. 7. P. 359.
68. *Benet L.Z., Goyan J.E.* Bioequivalence and narrow therapeutic index drugs // *Pharmacotherapy*. 1995. Vol. 15, N 4. P. 433-440.
69. *Bennett W.M.* Guide to drug dosage in renal failure // *Clin. Pharmacokinet.* 1988. Vol. 15, N 5. P. 326-354.
70. *Bennett C.L., Sinkule J.A., Schilsky R.L. et al.* Phase I clinical and pharmacological study of 72-hour continuous infusion of etoposide in patients with advanced cancer // *Cancer. Res.* 1987. Vol. 47. P. 1952-1956.
71. *Berdsey R.S., Freeman J.M., Appel F.A.* Anticonvulsant serum levels are useful only if the physician appropriately uses them: an assessment of the impact of providing serum level data to physician // *Epilepsia*. 1983. Vol. 24. P. 330-335.
72. *Berger J.O.* Statistical decision theory and Bayesian analysis. 2nd ed N.Y., Berlin, Heidelberg. 1985.
73. *Berman M., Schoenfeld R.* Invariants in experimental data on linear kinetics and the formulation of models // *J. Appl. Phys.* 1956. Vol. 27. P. 1361-1370.
74. *Bernus I., Dickinson R.G., Hooper W.D. et al.* Early-stage autoinduction of carbamazepine metabolism in humans // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1994. Vol. 47. P. 355-360.
75. *Berry D.A.* Decision analysis and Bayesian methods in clinical trials // *Cancer. Treat. Res.* 1995. Vol. 75. P. 125-154.
76. *Berry D.A.* Interim analyses in clinical trials: classical vs. Bayesian approaches // *Stat. Med.* 1985. Vol. 4. P. 521-526.
77. *Bertilsson L., Hojer B., Tybring G. et al.* Autoinduction of carbamazepine metabolism in children examined by a stable isotope technique // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980. Vol. 27. P. 83-88.
78. *Beydoun A., Sackellares J.C., Shu V.* Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: A double-blind, concentration-response design clinical trial // *Neurology*. 1997. Vol. 48, N 1. P. 182-188.
79. *Bezeau M., Endrenyi L.* Design of experiments for the precise estimation of dose-response parameters: the Hill equation // *J. Ther. Biol.* 1987. Vol. 67. P. 245-256.
80. *Bialer M., Arcavi L., Sussan S. et al.* Existing and new criteria for bioequivalence evaluation of new Controlled Release (CR) products of carbamazepine // *Epilepsy Res.* 1998. Vol. 32. P. 371-378.
81. *Birchall A., James A.C.* A microcomputer algorithm for solving first-order compartmental models involving recycling // *Health Phys.* 1989. Vol. 56, N 6. P. 857-868.
82. *Bjornsson T.D.* Nomogram for drug dosage adjustment in patients with renal failure // *Clin. Pharmacokinet.* 1986. Vol. 11, N 1. P. 164-170.
83. *Bleyzac N., Allard-Latour B., Laffont A. et al.* Diurnal changes in the pharmacokinetic behavior of amikacin // *Ther. Drug. Monit.* 2000. Vol. 22. P. 307-312.
84. *Boggs J., Waterhouse E. DeLorenzo R.J. et al.* The use of antiepileptic medications in renal and liver disease // *The treatment of epilepsy: Principles and practice* / Ed. E.Wyllie. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw, 1997. P. 753-763.
85. *Bondareva I.B., Sokolov A.V., Tischenkova I.F. et al.* Population pharmacokinetic modeling of carbamazepine by using the Iterative Bayesian (IT2B) and the Nonparametric EM (NPEM) algorithms: Implications for dosage // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2001. N 26. P. 213-223.
86. *Bootman J.L., Wertheimer A.I., Zaska D. et al.* Individualizing gentamicin dosage regimens in burn patients with gram-negative septicemia: a cost benefit analysis // *J. Pharm. Sci.* 1979. Vol. 68, N 3. P. 267-272.
87. *Borga O.* Pharmacological consequences of plasma protein binding // *Acta. Physiol. Scan.* 1974. Suppl. 89. P. 25.
88. *Bourgeois B.F.D.* Phenobarbital and primidone // *The treatment of epilepsy: Principles and practice* / Ed. E.Wyllie. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw, 1997. P. 845-856.
89. *Bourgeois B.F.D.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical practice // *Ibid.* P. 728-736.
90. *Box G.E.P., Lucas H.L.* Design of experiments in nonlinear situations // *Biometrika*. 1959. Vol. 46. P. 77-90.
91. *Boxenbaum H.G., Riegelman S., Elashoff R.M.* Statistical examinations in pharmacokinetics // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1974. Vol. 2, N 2. P. 123-148.
92. *Brodie M.J., Dichter M.A.* Antiepileptic drugs // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. P. 168-175.
93. *Brondfonbreaur M., Landowne M., Shock N.W.* Changes in cardiac output with age // *Circulation*. 1955. Vol. 12. P. 557-566.

94. Brooker G., Jelliffe R. Serum cardiac glycoside assay based on displacement of 3H-Ouabain from Na-KATPase // *Ibid.* 1972. Vol. 45. P. 20-36.
95. Brown J.E., Shand D.G. TDM of antiarrhythmic agents // *Clin. Pharmacokinet.* 1982. Vol. 7, N 2. P. 125-148.
96. Brown R.F. Identifiability: Its role in design of pharmacokinetic experiments // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1982. Vol. 29. P. 49-54.
97. Browne T.R., LeDuc B. Phenytoin, chemistry and biotransformation // *Antiepileptic Drugs* / Eds. R.H. Levy *et al.* 4th ed N.Y., 1995.: P. 283-300.
98. Buchthal F., Svensmark O. Serum concentrations of phenytoin and phenobarbital and their relation to therapeutic and toxic effects // *Psychiatr. Neurol. Neurochir.* 1971. Vol. 74. P. 117-136.
99. Buchthal F., Svensmark O., Schiller P.J. Clinical and electroencephalographic correlations with serum levels of diphenylhydantoin // *Arch. Neurol.* 1960. Vol. 2. P. 624-630.
100. Buell J., Jelliffe R.W., Kalaba R. *et al.* Modern control theory and optimal drug regimens. Pt. I: The plateau effect // *Math. Biosci.* 1969. Vol. 5. P. 285-296.
101. Buell J., Jelliffe R.W., Kalaba R. *et al.* Modern control theory and optimal drug regimens. Pt. II: Combination therapy // *Ibid.* 1970. Vol. 6. P. 67-74.
102. Burckart G.J., Canafax D.M., Yee G.C. Cyclosporine monitoring // *Drug. Int. Clin. Pharm.* 1986. Vol. 20, N 9. P. 649-652.
103. Burton M.E., Brather D.C., Chen P.S. *et al.* A Bayesian feedback method for aminoglycoside dosing // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985. Vol. 37, N 3. P. 349-357.
104. Burton M.E., Vasko M.R., Brater D.C. Comparison of drug dosing methods // *Clin. Pharmacokinet.* 1985. Vol. 10, N 1. P. 1-37.
105. Burton M.E., Gentle D.L., Vasko M.R. Evaluation of a Bayesian method for predicting vancomycin dosing // *Drug. Int. Clin. Pharm.* 1989. Vol. 23, N 4. P. 294-300.
106. Byron P.R., Notari R.E. Critical analysis of «flip-flop» phenomenon in two-compartmental pharmacokinetic model // *J. Pharm. Sci.* 1976. Vol. 65, N 8. P. 1140-1144.
107. Callaghan N., O'Callaghan M., Duggan B. *et al.* Carbamazepine as a single drug in the treatment of epilepsy. A prospective study of serum levels and seizure control // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1978. Vol. 41. P. 907-912.
108. Caraco Y., Zylber-Katz E., Berry E.M. *et al.* Significant weight reduction in obese subject enhances carbamazepine elimination // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992. Vol. 51. P. 501-506.
109. Carlin C., Louis T. Bayes and empirical Bayes methods for data analysis. London, 1996.
110. Carter B.L., Garnett W.R., Pellock J.M. *et al.* Effects of antacids on phenytoin bioavailability // *Ther. Drug. Monit.* 1981. Vol. 3, N 4. P. 333-340.
111. Cereghino J.J., Brock J.T., Van Meter J.C. *et al.* Preliminary observations of serum carbamazepine concentration in epileptic patients // *Neurology.* 1973. Vol. 23. P. 357-366.
112. Chabolla D.R., Cascino G.R. Interpretation of extracranial EEG // *The treatment of epilepsy: Principles and practice* / Ed. E. Wyllie. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Munich, Sydney, Tokyo, Wrocław, 1997. P. 264-279.
113. Chamberlain D.A. Plasma digoxin concentrations as a guide to therapeutic requirements // *Biological effects of drugs in relation to their plasma concentrations* / Eds. D. Davies, B. Prichard. Baltimore, 1973. P. 135-143.
114. Chan E., Ti T.Y., Lee H.S. Population pharmacokinetics of phenytoin in Singapore Chinese // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990. Vol. 39. P. 177-181.
115. Cheigh J.S. Drug administration in renal failure // *Am. J. Med.* 1977. Vol. 62, N 4. P. 555-563.
116. Chen M.-L., Patnaik R., Hauck W.W. *et al.* An individual bioequivalence criterion: regulatory consideration // *Stat. Med.* 2000. Vol. 19, N 20. P. 2821-2842.
117. Cheng H., Jusko W.J. An area function method for calculating the apparent elimination rate constant of a metabolite // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1989. Vol. 17. P. 125-130.
118. Chennavasin P., Brater D.C. Nomograms for drug use in renal disease // *Clin. Pharmacokinet.* 1981. Vol. 6. P. 193.
119. Chida K., Saganuma T., Ishizaki T. *et al.* Comparison of steady-state pharmacokinetics of valproic acid in children between monotherapy and multiple antiepileptic drug treatment // *J. Pediatr.* 1985. P. 653-658.
120. Chinchilli V.M., Elswick R.K. The multivariate assessment of bioequivalence // *J. Biopharm. Stat.* 1997. Vol. 7, N 1. P. 113-123.
121. Choi K., Bulgren W.G. An estimation procedure for mixtures of distributions // *J. Royal. Stat. Soc. Ser. B.* 1968. Vol. 30. P. 444-460.
122. Choonara I.A., Rane A. Therapeutic drug monitoring of anticonvulsants. State of the art // *Clin. Pharmacokinet.* 1990. Vol. 18, N 4. P. 318-328.
123. Chow A.T., Jusko W.J. Michaelis-Menten metabolite formation kinetics: equations relating area under the curve and metabolite recovery to the administered dose // *J. Pharm. Sci.* 1990. Vol. 79, N 1. P. 902-906.
124. Clancy R.R. Valproate: an update — the challenge of modern pediatric seizures management // *Curr. Probl. Pediatr.* 1990. Vol. 20. P. 161-233.
125. Cloyd J.C. Clinical pharmacology of antiepileptic drugs in the elderly: practical applications // *Consult. Pharmacist.* 1995. Vol. 10. P. 9-15.
126. Cloyd J.C. Commonly used antiepileptic drugs: age-related pharmacokinetics // *Seizures and epilepsy in the elderly* // Eds. A.J. Rowan, R.E. Ramsay. Boston, 1997. P. 219-228.
127. Cloyd J.C., Birnbaum A.K., Kreil R.L. // *Pharmacokinetics in infancy, childhood, and adolescence* // *The treatment of epilepsy: Principles and practice* / Ed. E. Wyllie. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Munich, Sydney, Tokyo, Wrocław, 1997. P. 737-747.
128. Cobelli C., DiStefano III J.J. Parameter and structural identifiability concepts and ambiguities: a critical review and analysis // *Am. J. Physiol.* 1980. Vol. 239. P. 7-24.
129. Cobelli C., Saccomani M.P., Tessari P. *et al.* Compartmental model of leucine kinetics in humans // *Am. J. Physiol.* 1991. Vol. 261. P. 539-550.
130. Cohen J. Make your medicine safe. N.Y., 1998.
131. Conley B.A., Forrest A., Egorin M.J. *et al.* Phase I trial using adaptive control dosing of hexamethylene bisacetamide // *Cancer. Res.* 1989. Vol. 49. P. 3436-3440.
132. Crist K.D., Nahata M.C., Ety J. Positive impact of a TDM program on total aminoglycoside dose and cost of hospitalization // *Ther. Drug. Monit.* 1987. Vol. 9. P. 306-310.
133. Crom W.R., Glynn-Barnhart A.M., Rodman J.H. *et al.* Pharmacokinetics of anticancer drugs in children // *Clin. Pharmacokinet.* 1987. Vol. 12, N 3. P. 168-213.
134. Crom W.R., Relling M.V., Christensen M.L. *et al.* Pharmacokinetics in the child // *Environ. Health Perspect.* 1994. Vol. 102. P. 111-117.
135. Cusack B.J. Drug metabolism in the elderly // *J. Clin. Pharmacol.* 1988. Vol. 28. P. 571-576.
136. D'Argenio D.Z., Schumitzky A. ADAPT II users guide. Biomedical Simulations Resource. Los Angeles, 1992.
137. D'Argenio D.Z., Schumitzky A. A program package for simulation and parameter estimation in pharmacokinetic systems // *Comput. Progr. Biomed.* 1979. Vol. 9. P. 115-134.

138. *D'Argenio D.Z., Schumitzky A., Wolf W.* Simulation of linear compartmental models with application to nuclear medicine kinetic modeling // *Comput. Methods Programs Biomed.* 1988. Vol. 27. P. 47-54.
139. *D'Argenio D.Z.* Optimal sampling times for pharmacokinetic experiments // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1981. Vol. 9. P. 739-756.
140. *D'Argenio D.Z., Katz D.* Sampling strategies for noncompartmental estimation of mean residence time // *Ibid.* 1983. Vol. 11. P. 435-446.
141. *D'Argenio D.Z., Khahmahd K.* Adaptive control of theophylline therapy: importance of blood sampling times // *Ibid.* N 5. P. 547-559.
142. *Dahl S.G.* Plasma level monitoring of antipsychotic drugs. Clinical utility // *Clin. Pharmacokinet.* 1986. Vol. 11, N 1. P. 36-61.
143. *Danhof M., Breimer D.D.* Therapeutic drug monitoring in saliva // *Ibid.* 1978. Vol. 3, N 1. P. 39-57.
144. *Davidian M., Giltinan D.M.* Nonlinear models for repeated measurement data. 1995.
145. *Davies D.F., Shock N.W.* Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and the tubular excretory capacity in adult males // *J. Clin. Invest.* 1950. Vol. 29. P. 496-507.
146. *Davis R., Peters D.H., McTavish D.* Valproic acid: a reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy // *Drugs.* 1994. Vol. 47. P. 332-372.
147. *Dawson G.W., Vestal R.E.* Smoking and drug metabolism // *Pharm. Ther.* 1982. Vol. 15, N 2. P. 207-221.
148. *Dean J. Ch.* Valproate // *The treatment of epilepsy: Principles and practice* / Ed. E.Wyllie. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Munich, Sydney, Tokyo, Wrocław, 1997. P. 824-832.
149. *Deely J.J., Kruse R.L.* Construction of sequences estimating the mixing distribution // *Ann. Math. Stat.* 1968. Vol. 39, N 1. P. 286-288.
150. *DeGroot M.* Probability and Statistics. 2nd ed. 1989. P. 423.
151. *Della Paschoa O.E., Voskuyl R.A., Danhof M.* Modelling of the pharmacodynamic interaction between phenytoin and sodium valproate // *Br. J. Pharmacol.* 1998. Vol. 125. P. 1610-1616.
152. *Detli L.* Elimination kinetics and drug dosage in renal insufficiency patients // *Triangle.* 1975. Vol. 14, N 3-4. P. 117-123.
153. *Diletti E., Hauschke D., Steinijans V.W.* Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1991. Vol. 29, N 1. P. 1-8.
154. *Diletti E., Hauschke D., Steinijans V.W.* Sample size determination: Extended tables for the multiplicative model and bioequivalence ranges of 0.9 to 1.11 and 0.7 to 1.43 // *Ibid.* 1992. Vol. 30, N 8. P. 287-290.
155. *Dingemans J., Danhof M., Briemer D.D.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of CNS drug effects: An overview. // *Pharm. Ther.* 1988. Vol. 38. P. 1-52.
156. *Dingemans J., Hameter B.M., Danhof M.* Pharmacodynamics of tolerance development to the anesthetic and anticonvulsant effects on phenobarbital in rats // *J. Pharm. Sci.* 1990. Vol. 79, N 3. P. 207-211.
157. *DiSalle E., Pacific G.M., Morselli P.L.* Studies on plasma protein binding of carbamazepine // *Pharm. Res. Commun.* 1974. Vol. 6. P. 193-202.
158. *DiStefano III J.J.* Algorithms, software and sequential optimal sampling schedule design for pharmacokinetic and physiology experiments // *Math. Comput. Simulat.* 1982. Vol. 24. P. 531-534.
159. *DiStefano III J.J.* Design and optimization of tracer experiments in physiology and medicine // *Fed. Proc.* 1980. Vol. 39, N 1. P. 84-90.
160. *DiStefano III J.J.* Optimized blood sampling protocols and sequential design of kinetic experiments // *Am. J. Physiol.* 1981. Vol. 9. P. 259-265.
161. *DiStefano III J.J.* Tracer experiment design for unique identification of nonlinear physiological systems // *Ibid.* 1976. Vol. 230. P. 476-485.
162. *Dodge W.F., Jelliffe R.W., Richardson C.J. et al.* Population pharmacokinetic models. Measures of central tendency. // *Drug. Invest.* 1993. Vol. 5, N 4. P. 206-211.
163. *Doherty J.* Clinical pharmacology of digoxin. An access audio tape and slide presentation // *American College of cardiology postgraduate education program.* 1972.
164. *Doherty J.E.* How and when to use the digitalis serum levels // *JAMA.* 1978. Vol. 239. P. 2594.
165. *Drayer D.E.* Pharmacologically active drug metabolites: therapeutic and toxic activities, plasma and urine data in man, accumulation in renal failure // *Clin. Pharmacokinet.* 1976. Vol. 1, N 6. P. 426-443.
166. *Dreyfus S., Law A.M.* The art and theory of dynamic programming. N.Y., 1977.
167. *Dromgoole S.H.* The effect of haemodialysis on the binding capacity of albumin // *Clinica. Chemica. Acta.* 1973. Vol. 46. P. 269-272.
168. *Drusano G., Forrest A., Plaisance K. et al.* A prospective evaluation of optimal sampling theory in the determination of the steady-state pharmacokinetics of piperacillin in febrile neutropenic cancer patients // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989. Vol. 45. P. 635-642.
169. *Drusano G., Forrest A., Snyder M. et al.* An evaluation of optimal sampling strategy and adaptive study design // *Ibid.* 1988. Vol. 44. P. 232-288.
170. *Duncan J.S., Patsalos P.N., Shorvon S.D.* Effects of discontinuation of phenytoin, carbamazepine, and valproate on concomitant antiepileptic medication // *Epilepsia.* 1991. Vol. 32, N 1. P. 101-115.
171. *Eadie M.J.* Therapeutic drug monitoring — antiepileptic drugs // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998. Vol. 46. P. 185-193.
172. *Eadie M.J., Lander C.M., Tyrer J.H.* Plasma drug level monitoring in pregnancy // *Clin. Pharmacokinet.* 1977. Vol. 2, N 6. P. 427-436.
173. *Edwards A.W.F.* The history of likelihood // *Int. Stat. Rev.* 1974. Vol. 42. P. 9-15.
174. *Eichelbaum M., Ekblom K., Bertilsson V.A.* Plasma kinetics of carbamazepine and its epoxide metabolite in man after single and multiple doses // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1975. Vol. 8. P. 337-341.
175. *Eichelbaum M., Kothe K.W., Hoffman F. et al.* Use of stable labelled carbamazepine to study its kinetics during chronic carbamazepine treatment // *Ibid.* 1982. Vol. 23. P. 241-244.
176. *Ejvinsson G.* Effect of quinidine on plasma concentration of digoxin // *Br. Med. J.* 1978. Vol. 1, N 6108. P. 279-280.
177. *Endrenyi L., Fritsch S., Yan W. C.* C_{max}/AUC is a clearer measure than C_{max} for absorption rates in investigations of bioequivalence // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1991. Vol. 29, N 10. P. 394-399.
178. *Endrenyi L., Taback N., Tothfalusi L.* Properties of the estimated variance component for subject-by-formulation interaction in studies of individual bioequivalence // *Stat. Med.* 2000. Vol. 19, N 20. P. 2867-2878.
179. *Esinhart J.D., Chinchilli V.M.* Sample size considerations for assessing individual bioequivalence based on the method of tolerance intervals // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1994. Vol. 32, N 1. P. 26-32.
180. *Etzioni R.D., Kadane J.B.* Bayesian statistical methods in public health and medicine // *Ann. Rev. Public. Health.* 1995. Vol. 16. P. 23-41.

181. Evans O.B., Gay H., Swisher A. et al. Hematologic monitoring in children with epilepsy treated with carbamazepine // *J. Child. Neurol.* 1989. Vol. 4. P. 286-290.
182. Evans W. Clinical pharmacodynamics of anticancer drugs: A basis for extending the concept of dose-intensity // *Blut.* 1988. Vol. 56. P. 241-248.
183. Evans W.E., Schentag J.J., Jusko W.J.L. Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring / Eds. W.E. Evans et al. Vancouver, 1992.
184. Evans W.E., Crom W.R., Abramowitch M. et al. Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* 1986. Vol. 314. P. 253-255.
185. Evans W.E. General principles of applied pharmacokinetics // Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring / Eds. W.E. Evans et al. Vancouver, 1992. P. 1-1 — 1-8.
186. Evans W.E. Individualized chemotherapy: pharmacokinetic dose adjustments of pulse therapy for childhood acute lymphocytic leukemia // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990. Vol. 47, N 2. P. 151.
187. Evans W.E., Relling M.V. Clinical pharmacokinetics-pharmacodynamics of anticancer drugs // *Clin. Pharmacokinet.* 1989. Vol. 16, N 6. P. 327-336.
188. Ezzet F., Spiegelhalter D.J. Pharmacokinetic dose proportionality: practical issues on design, sample size and analysis // Presented at the 2nd International meeting on statistical methods in biopharmacy. Paris, 1993.
189. Faed E.M. Protein Binding of drug in plasma, interstitial fluids and tissues: Effect on pharmacokinetics // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1981. Vol. 21. P. 77-81.
190. Faigle J.W., Feldman K.F. Pharmacokinetic data of carbamazepine and its major metabolites in man // *Clinical pharmacology of antiepileptic drugs* / Eds. H. Schneider et al. Berlin, 1975.
191. Falcao A.C., Almeida A.M., Santos J. et al. Predictive capacity of carbamazepine pharmacokinetic parameters in a portuguese outpatient population // *Ther. Drug. Monit.* 1999. Vol. 21. P. 224-230.
192. Fedorov V.V. Theory of optimal experiments. N.Y., 1972.
193. Feldman R.G., Pippenger C.E. The relation of anticonvulsant drug levels to complete seizure control // *J. Clin. Pharmacol.* 1976. P. 51-59.
194. Fenster P., Hager W.D., Perrier D. et al. Digoxin-quinidine interaction in patients with chronic renal failure // *Circulation.* 1982. Vol. 66, N 6. P. 1277-1280.
195. Ferrante L., Bompadre S., Cingolani M.L. et al. A Bayesian approach to drug disposition evaluation: application to teicoplanin // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995. Vol. 33, N 7. P. 410-414.
196. Fieller E.C. A fundamental formula in the statistics of biological assay, and some application // *Q. J. Pharm.* 1944. Vol. 17. P. 117-123.
197. Fisher L.D. Comments on Bayesian and frequentist analysis and interpretation of clinical trials // *Control. Clin. Trials.* 1996. Vol. 17, N 5. P. 423-434.
198. Fluehler H., Hirtz J., Moser H.A. An aid to decision — making in bioequivalence assessment // *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1981. Vol. 9, N 2. P. 235-243.
199. Forrest J.M. Drugs in pregnancy and lactation // *Med. J. Aust.* 1976. Vol. 2, N 4. P. 138-141.
200. Forrester W., Lewis R.P., Wiessler A.M. et al. The onset and magnitude of the contractile response to commonly used digitalis glycosides in normal subjects // *Circulation.* 1974. Vol. 49. P. 517-521.
201. Friis-Hansen B. Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition // *Pediatrics.* 1961. Vol. 28. P. 169-181.
202. Froscher W., Eichelbaum M., Gugler R. et al. A prospective randomised trial on the effect of monitoring plasma anticonvulsant level in epilepsy // *J. Neurol.* 1981. Vol. 224. P. 193-201.
203. Froscher W., Burr W., Penin H. et al. Free level monitoring of carbamazepine and valproic acid: clinical significance // *Clin. Neuropharmacol.* 1985. Vol. 8. P. 362-366.
204. Gannaway D.J., Mawer G.E. Serum phenytoin concentration and clinical response in patients with epilepsy // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1981. Vol. 12. P. 833-839.
205. Garnett W.R., Cloyd J.C. Dosage form considerations in the treatment of pediatric epilepsy // *Pediatric Epilepsy* / Eds. W.E. Dobson, J.M. Pellock. N.Y., 1992. P. 241-252.
206. Garrelts J.C., Peterie J.D. Altered vancomycin dose vs serum concentration relationship in burn patients // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988. Vol. 44, N 1. P. 9-13.
207. Gerlowski L.E., Jain R.K. Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications // *J. Pharm. Sci.* 1983. Vol. 72, N 10. P. 1103-1127.
208. Gibaldi M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. 4th ed. London, 1991.
209. Gibson T.B., Nelson H.A. Drug kinetics and artificial kidneys // *Clin. Pharmacokinet.* 1977. Vol. 2, N 6. P. 403-426.
210. Gill M.A., Ueda C.T. Novel method for the determination of pediatric dosages // *Am. J. Hosp. Pharm.* 1976. Vol. 33, N 4. P. 389-392.
211. Gillette J.R. The importance of tissue distribution in pharmacokinetics // *Pharmacology and pharmacokinetics.* London, 1974. P. 209.
212. Gillette J.R. Sequential organ first-pass effects: Simple methods for constructing compartmental pharmacokinetic models from physiological models of drug disposition by several organs // *J. Pharm. Sci.* 1982. Vol. 71, N 6. P. 673-677.
213. Gilletti J.R. Factors affecting drug metabolism // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1971. Vol. 1979. P. 43-66.
214. Glauser T.A., Pippenger C.E. Controversies in blood-level monitoring: reexamining its role in the treatment of epilepsy // *Epilepsia.* 2000. Vol. 41, Suppl. 8. P. S6-S15.
215. Goldberg M.A., Todoroff T. Brain binding of anticonvulsants: carbamazepine and valproic acid // *Neurology.* 1980. Vol. 30. P. 626-831.
216. Goldman R. Creatinine excretion in renal failure // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1954. Vol. 85. P. 446-448.
217. Gonzalez A.C.A., Sanchez M.J.G., Hurlé A.D. Intra- and interindividual relationship between serum level and dose in epileptic patients treated with carbamazepine monotherapy // *Ther. Drug. Monit.* 1988. Vol. 10. P. 501-503.
218. Goodwin G.C., Payne R.L. Dynamic system identification: Experiment design and data analysis. N.Y., 1977.
219. Gotman J., Ives J. Computer-assisted data collection and analysis // *The treatment of epilepsy: Principles and practice* / Ed. E. Wyllie. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw, 1997. P. 280-291.
220. Gould A.L. A practical approach for evaluating population and individual bioequivalence // *Stat. Med.* 2000. Vol. 19, N 20. P. 2721-2740.
221. Gould A.L. Discussion of individual bioequivalence by M.-L. Chen // *J. Biopharm. Stat.* 1997. Vol. 7, N 1. P. 23-29.
222. Gram L.F., Pedersen O.L., Kristensen C.B. et al. Drug level monitoring in psychopharmacology: Usefulness and clinical problems, with special reference to tricyclic antidepressants // *Ther. Drug. Monit.* 1982. Vol. 4, N 1. P. 17-25.
223. Grasela T.H., Antal E.J., Ereshefsky L. et al. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Pt. II. Detection of a drug-drug interaction // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987. Vol. 42, N 4. P. 433-441.

224. *Graves D.A., Chang Jh.* Application of NONMEM to routine bioavailability data // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1990. Vol. 18, N 2. P. 145-159.
225. *Graves N.H., Ramsay R.E.* Phenytoin and fosphenytoin // *The treatment of epilepsy: Principles and practice* / Ed. E. Wyllie. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Munich, Sydney, Tokyo, Wrocław, 1997. P. 833-844.
226. *Graves N.M., Brundage R.C., Wen Y. et al.* Population pharmacokinetics of carbamazepine in adults with epilepsy // *Pharmacotherapy.* 1998. Vol. 18, N 2. P. 273-281.
227. *Gray M.R., Tam Y.K.* Pharmacokinetics of drugs that inactivate metabolic enzymes // *J. Pharm. Sci.* 1991. Vol. 80, N 2. P. 121-127.
228. *Greenblatt D.J., Ehrenberg B.L., Gunderman J. et al.* Pharmacokinetic and EEG study of intravenous diazepam, midazolam and placebo // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989. Vol. 45. P. 356-365.
229. *Greenblatt D.J., Sellers E.M., Schader R.I.* Drug disposition in old age // *N. Engl. J. Med.* 1982. Vol. 306. P. 1081-1088.
230. *Greenblatt D.J., Smith T.W., Koch-Meser J.* Bioavailability of drugs: the digoxin dilemma // *Clin. Pharmacokinet.* 1976. Vol. 1, N 1. P. 36-51.
231. *Gregory T.K., Pettus D.C.* An EEG processing algorithm specifically intended for analysis of cerebral activity // *J. Clin. Monit.* 1986. Vol. 2. P. 190-197.
232. *Grewal M.S., Glover K.* Identifiability of linear and nonlinear dynamical systems // *IEEE Trans. Autom. Control.* 1976. Vol. 13. P. 833-837.
233. *Grieve A.P.* Evaluation of bioequivalence studies // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991. Vol. 40. P. 201-203.
234. *Grieve A.P.* A Bayesian analysis of the two-period crossover design for clinical trials // *Biometrics.* 1985. Vol. 41. P. 979-990.
235. *Grizzle J.E.* The two-period change-over design and its use in clinical trials // *Ibid.* 1965. June.
236. *Guardabasso V., Munson P.J., Rodbard D.* EXPFIT: A program for simultaneous analysis of families of exponential decay curves // *Comput. Methods Programs Biomed.* 1988. Vol. 27. P. 55-63.
237. *Guelen P.J.M., van der Kleijn E.* Rational anti-epileptic drug therapy. N.Y., 1978. P. 125-144.
238. *Gulder R., Schell A., Eichelbaum M. et al.* Disposition of valproic acid in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1977. Vol. 12. P. 125-132.
239. *Hager W.D., Fenster P., Mayersohn M. et al.* Digoxin-quinidine interactions // *N. Engl. J. Med.* 1979. Vol. 300, N 22. P. 1238-1241.
240. *Haltworth M.J., Brodie M.J.* Whithering look at serum digoxin requests // *Lancet.* 1986. Vol. 1. P. 95.
241. *Hammarlund M.M., Paalzow L.K., Odland B.* Pharmacokinetics of furosemide in man after intravenous and oral administration. Application of moment analysis // *J. Clin. Pharmacol.* 1984. Vol. 26. P. 197-207.
242. *Hauck W.W., Anderson S.* Types of bioequivalence and related statistical considerations // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1992. Vol. 30, N 5. P. 181-187.
243. *Hauschke D., Steinijans V.W.* The U.S. draft guidance regarding population and individual bioequivalence approaches: comments by research-based pharmaceutical company // *Stat. Med.* 2000. Vol. 19, N 20. P. 2769-2774.
244. *Hauschke D., Steinijans V.W., Diletti E.* A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1990. Vol. 28, N 2. P. 72-78.
245. *Hauschke D., Steinijans V.W., Diletti E. et al.* Presentation of the intrasubject coefficient of variation for sample size planning in bioequivalence studies // *Ibid.* 1994. Vol. 32, N 7. P. 376-378.
246. *Henricks J.N., Schumacher G.E.* Using pharmacokinetics in drug therapy. VIII. Pharmacokinetic evaluation of antibiotic dosage regimens // *Am. J. Hosp. Pharm.* 1980. Vol. 37, N 10. P. 1356-1366.
247. *Henriksen O., Johannessen S.I.* Clinical and pharmacokinetic observations on sodium valproate — a 5-year follow-up study in 100 children with epilepsy // *Acta. Neurol. Scand.* 1982. Vol. 65. P. 504-523.
248. *Herrmann W.M., Irrgang U.* An absolute must in clinicopharmacological research: pharmaco-electroencephalography, its possibilities and limitations // *Pharmacopsychiatry.* 1983. Vol. 16. P. 134-142.
249. *Hill A.V.* The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves // *Proc. Physiol. Soc.* Vol. 40. 1910. P. 4-7.
250. *Hirsch J.* Therapeutic range for the control of oral anti-coagulant therapy // *Arch. Intern. Med.* 1985. Vol. 145, N 7. P. 1187-1188.
251. *Hoffman C., Zschiesche M., Franke G. et al.* A single and multiple dose bioavailability study with carbamazepine 400 mg retard tablets with reference to enzyme autoinduction and circadian time differences // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 35, N 11. P. 496-503.
252. *Holford N.H.G., Sheiner L.B.* Understanding the dose-effect relationship: clinical application of PK/PD models // *Clin. Pharmacol.* 1981. Vol. 6. P. 429-453.
253. *Holford N.H.G., Sheiner L.B.* Kinetics of pharmacologic response // *Pharm. Ther.* 1982. Vol. 16. P. 143-166.
254. *Hoogerkamp A., Vis P.W., Danhof M. et al.* Characterization of the pharmacodynamics of several antiepileptic drugs in a direct cortical stimulation model of anticonvulsant effect in the rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994. Vol. 269, N 2. P. 521-528.
255. *Hsuan F.C.* Some statistical considerations on the FDA draft guidance for individual bioequivalence // *Stat. Med.* 2000. Vol. 19, N 20. P. 2879-2884.
256. *Hull J., Sarubbi F.* Gentamicin serum concentrations: pharmacokinetic predictions // *Ann. Int. Med.* 1976. Vol. 85. P. 183-189.
257. *Human Pharmacology. Molecular-to-clinical* / Eds. L.B. Wingard et al. Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto, 1991.
258. *Hunt S.N., Jusko W.J., Yurchak A.M.* Effect of smoking on theophylline disposition // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1976. Vol. 19, N 5, Pt. 1. P. 546-551.
259. *Hurst A., Yoshinaga M., Mitani G. et al.* Application of Bayesian method to monitor and adjust vancomycin dosage regimens // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990. Vol. 34. P. 165-171.
260. *Hurst A.K., Iseri K.T., Gill M.A. et al.* A comparison of different methods for predicting serum gentamicin concentrations in surgical patients with perforated and gangrenous appendicitis // *Clin. Pharm.* 1987. Vol. 6, N 3. P. 234-238.
261. *Igari Y., Sugiyama S., Awazu S. et al.* Comparative physiologically based pharmacokinetics of hexobarbital, phenobarbital and thiopental in the rat // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1982. Vol. 10. P. 53-75.
262. *Iliadis A., Barbolosi D.* Optimizing drug regimens in cancer chemotherapy by an efficacy-toxicity mathematical model // *Comput. Biomed. Res.* 2000. Vol. 33. P. 211-226.
263. *Iliadis A., Bruno R., Cano J.-P.* Dynamical dosage regimen calculations in linear pharmacokinetics // *Ibid.* 1988. Vol. 21. P. 203-220.
264. *In vivo bioequivalence guidances* // *U.S. Pharmacopeia 24-NF 19. National Formulary. Suppl.* 1090, 2000.
265. *Ingelfinger J.A., Goldman P.* The serum digitalis concentration: does it diagnose digitalis toxicity? // *N. Engl. J. Med.* 1976. Vol. 294. P. 867.

266. *Iribarnegaray M.F.D., Buelga D.S., Sanchez M.J.G. et al.* Carbamazepine population pharmacokinetics in children: mixed-effect models // *Ther. Drug. Monit.* 1997. Vol. 19. P. 132-139.
267. *Ismail R., Abd Fatah Abd. Rahman.* Estimation of population pharmacokinetics for carbamazepine in Malaysian patients using the OPT computer program // *J. Clin. Pharm. Ther.* 1993. Vol. 18. P. 55-58.
268. *Jacquez J.A., Greif P.* Numerical parameter identifiability and estimability: integrating identifiability, estimability and optimal design // *Math. Biosci.* 1985. Vol. 77. P. 201-227.
269. *Jacquez J.A., Perry T.* Parameter estimation: local identifiability of parameters // *Am. J. Physiol.* 1990. Vol. 258, N 4, Pt. 1. P. E727-736.
270. *Jannett T.C., Aragula S.* Simulation of adaptive control of theophylline concentrations // *IEEE Control. Systems.* 1992. N 12. P. 32-37.
271. *Jannuzzi G., Cian H., Fattore C. et al.* A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of TDM in patients with newly diagnosed epilepsy // *Epilepsia.* 2000. Vol. 41, N 2. P. 222-230.
272. *Jelliffe R.W., Schumitzky A., Bayard D. et al.* Adaptive control of drug dosage regimens: an overview of basic concepts, relevant issues, and some clinical applications // Technical report 94-1. University of Southern California school of medicine. 1994. Los Angeles, 1994.
273. *Jelliffe R., Buell J., Kalaba R.* Reduction of digitalis toxicity by computer-assisted glycoside dosage regimens // *Ann. Int. Med.* 1972. Vol. 77. P. 891-906.
274. *Jelliffe R., Schumitzky A., Van Guilder M.* Population pharmacokinetic. Pharmacodynamic modeling: parametric and nonparametric methods // *Therap. Drug. Monit.* 2000. Vol. 22. P. 354-365.
275. *Jelliffe R., D'Argenio D.Z., Rodman J.H. et al.* A time-shared computer program for adaptive control of lidocaine therapy using an optimal strategy for obtaining serum concentrations // *Como Applic. Med. Care.* 1980. Vol. 3. P. 975-981.
276. *Jelliffe R., Hurst A., Tabahi B.* A 2-compartment population model of vancomycin made with the new multicompartment NPEM2 computer program // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994. Vol. 55. P.160.
277. *Jelliffe R.* Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen // *Am. J. Nephrol.* 2002. Vol. 22. P. 320-324.
278. *Jelliffe R.* Explicit determination of laboratory assay error patterns - A useful aid in therapeutic drug monitoring // *Drug. Monit. Toxicol.* 1990. Vol. 10, N 4. P. 1-6.
279. *Jelliffe R.W., Iglesias T., Hurst A.K. et al.* Individualising gentamicin dosage regimens. a comparative review of selected models, data fitting methods and monitoring strategies // *Clin. Pharmacokinet.* 1991. Vol. 21, N 6. P. 461-478.
280. *Jelliffe R.W., Schumitzky A., Van Guilder M. et al.* Individualising drug dosage regimens: roles of population pharmacokinetics and dynamic models, Bayesian fitting and adaptive control // *Ther. Drug. Monit.* 1993. Vol. 15. P. 380-393.
281. *Jelliffe R.W., Schumitzky A., Van Guilder M. et al.* User manual for version 10.7 of USC*PACK collection of PC programs. Los Angeles, 1996.
282. *Jelliffe R.W., Schumitzky A., Van Guilder M.* Nonpharmacokinetic factors affecting aminoglycoside therapeutic precision: a simulation study // *Drug. Invest.* 1992. Vol. 4. P. 20-29.
283. *Jelliffe R.W.* Open-loop feedback control of serum drug concentrations: pharmacokinetic approaches to drug therapy // *Med. Instrum.* 1983. Vol. 17, N 4. P. 267-273.
284. *Jelliffe R.W., Schumitzky A.* Modeling, adaptive control, and optimal drug therapy // *Medical Prog. Technol.* 1990. Vol. 16. P. 96-110.
285. *Jelliffe R.W., Schumitzky A., Bayard D. et al.* Model-Based, gold-oriented, individualised drug therapy: linkage of population modeling, new «Multiple Model» dosage design, bayesian feedback, and individualized target goals // *Clin. Pharmacokinet.* 1998. Vol. 34. P. 57-77.
286. *Jerling M.* Population kinetics of antidepressant and neuroleptic drugs. Studies of therapeutic drug monitoring data to evaluate kinetic variability, drug interactions, nonlinear kinetics, and the influence of genetic factors // Ph. D. Thesis Division of clinical pharmacology. Stockholm, 1995.
287. *Johannessen S.J.* Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other newer antiepileptic drugs // *Epilepsia.* 1997. Vol. 38, Suppl. 1. P. S18-S23.
288. *Ju H.L.* On TIER method for assessment of individual bioequivalence // *J. Biopharm. Stat.* 1997. Vol. 7, N 1. P. 63-85.
289. *Jung D., Powell J.R., Walson P. et al.* Effect of dose on phenytoin absorption // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980. Vol. 28, N 4. P. 479-485.
290. *Jusko W.J., Gardner M.J., Mangione A. et al.* Factors affecting theophylline clearance // *J. Pharm. Sci.* 1979. Vol. 68, N 11. P. 1358-1366.
291. *Jusko W.J.* Role of tobacco smoking in pharmacokinetics // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1978. Vol. 6, N 1. P. 7-39.
292. *Jusko W.J., Koup J.R., Alvan G.* Nonlinear assessment of phenytoin bioavailability // *Ibid.* 1976. Vol. 4, N 4. P. 327-336.
293. *Kappas A., Anderson K.E., Conney A.H. et al.* Influence of dietary protein and carbohydrate on antipyrine and theophylline metabolism // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1976. Vol. 20, N 6. P. 643-653.
294. *Kasuya Ya., Mamada K., Baba S. et al.* Stable-isotope methodology for the bioavailability study of phenytoin during multiple-dosing regimens // *J. Pharm. Sci.* 1985. Vol. 74, N 5. P. 503-507.
295. *Katz D.* Discrete approximation to continuous density functions that are LI optimal // *Comput. Stat. & Data Analysis.* 1984. Vol. 2. P. 27-36.
296. *Katz D., Azen S.P., Schumitzky.* Bayesian approach to analysis of nonlinear models: Implementation and evaluation // *Biometrics.* 1981. Vol. 37. P. 137-142.
297. *Katz D., D'Argenio D.Z.* Discrete approximation of multivariate densities with application to Bayesian estimation // *Comput. Stat. & Data Analysis.* 1984. Vol. 2. P. 27-36.
298. *Katz D., D'Argenio D.Z.* Experimental design for estimating integrals by numerical quadrature, with application to pharmacokinetic studies // *Biometrics.* 1983. Vol. 39. P. 621-628.
299. *Katz D., D'Argenio D.Z.* Implementation and evaluation of control strategies for individualizing dosage regimens, with application to aminoglycoside antibiotics // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1986. Vol. 14, N 5. P. 523-537.
300. *Katz D., Schumitzky A., Azen S.P.* Reduction of dimensionality in Bayesian nonlinear regression with a pharmacokinetic application // *Math. Biosci.* 1982. Vol. 59. P. 47-56.
301. *Kayali A., Tugular I., Ertas M.* Pharmacokinetics of carbamazepine. Pt I: A new bioequivalence parameter based on a relative bioavailability trial // *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* 1994. Vol. 19, N 4. P. 319-325.
302. *Keiding S.* Hepatic clearance and liver blood flow // *J. Hepatol.* 1987. Vol. 4. P. 393-398.
303. *Kimelblatt B.J., Bradbury K., Chodoff L. et al.* Cost-benefit analysis of an aminoglycoside monitoring service // *Am. J. Hosp. Pharm.* 1986. Vol. 43. P. 1205-1209.
304. *Knott C., Reynolds F.* The place of saliva in antiepileptic drug monitoring // *Ther. Drug. Monit.* 1984. Vol. 6. P. 35-41.
305. *Koch-Weser J., Greenblatt D.J.* Drug interactions in clinical perspective // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1977. Vol. 11, N 6. P. 405-408.

306. Kodama Y., Kuranari M., Kodama H. et al. Evaluation of binding equation method for prediction of unbound serum valproic acid concentration in pediatric patients with epilepsy // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995. Vol. 33, N 2. P. 114-118.
307. Kodama Y., Kuranari M., Teraoka I. et al. Can the serum protein binding of valproic acid limit the hepatic elimination? // *Ibid.* 1993. Vol. 31, N 11. P. 529-532.
308. Kodama Y., Kuranari M., Tsutsumi K. et al. In vivo binding characteristics of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide to serum proteins in monotherapy adult patients // *Ibid.* 1994. Vol. 32, N 11. P. 618-621.
309. Koopmans R.P., Dingemans J., Danhof M. et al. PK/PD modeling of midazolam effects on the human CNS // *J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1988. Vol. 44. P. 14-23.
310. Kramer W.G., Kolibash A.J., Lewis R.P. et al. Pharmacokinetics of digoxin: relationship between response intensity and predicted compartmental drug levels in man // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1979. Vol. 7, N 1. P. 47-61.
311. Kruger Thieme E. Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation // *Eur. J. Pharmacol.* 1968. Vol. 4. P. 317-324.
312. Kruger Thieme E. Formal theory of drug dosage regimens. // *J. Theor. Biol.* 1966. Vol. 13, Pt. I. P. 212-235.
313. Kruger Thieme E. Formal Theory of drug dosage regimens. // *Ibid.* 1969. Vol. 23, Pt. II. P. 169-190.
314. Kunin C.M., Finland M. Clinical pharmacology of the tetracycline antibiotics // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1961. Vol. 2. P. 51-69.
315. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 314-319.
316. Lai A.A., Levy R.H., Culter R.E. Time-course of interaction between carbamazepine and clonazepam in normal man // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1978. Vol. 24, N 3. P. 316-323.
317. Laird N. Nonparametric maximum likelihood estimation of a mixing distribution // *J. Am. Stat. Ass.* 1978. Vol. 73, N 364. P. 805-811.
318. Lalonde R.L. Pharmacodynamics // *Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring* / Eds. W.E. Evans et al. Vancouver, 1992.
319. Lanchote V.L., Bonato P.S., Campos G.M. et al. Factors influencing plasma concentrations of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in epileptic children and adults // *Ther. Drug. Monit.* 1995. Vol. 17. P. 47-52.
320. Landaw E.M. Optimal multicompartmental sampling design for parameter estimation: practical aspects of the identification problem // *Math. Comput. Simul.* 1982. Vol. 24. P. 525-530.
321. Larkin J.G., Heric A.L., McGuire G.M. et al. Antiepileptic drug monitoring at the epilepsy clinic: a prospective evaluation // *Epilepsia.* 1991. Vol. 32, N 1. P. 89-95.
322. Leahey E.B. Jr., Bigger J.T. Jr., Butler V.P. Jr. et al. Quinidine-digoxin interaction: Time course and pharmacokinetics // *Am. J. Cardiol.* 1981. Vol. 48, N 6. P. 1141-1146.
323. Leary R., Jelliffe R., Schumitzky A. et al. A unified parametric/nonparametric approach to population PK/PD modeling // Annual meeting of the population approach group in Europe (2002. 6-7 June. Paris). Paris, 2002.
324. Lee C.S., Brater D.C., Gambertoglio J.G. et al. Disposition kinetics of ethambutol in man // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1980. Vol. 8. P. 335.
325. Lee C.S., Marbury T.C. Drug therapy in patients undergoing hemodialysis // *Clin. Pharmacokinet.* 1984. Vol. 9. P. 42-46.
326. Letteri J.M., Melik H., Louis S. et al. Diphenylhydantoin metabolism in uremia // *N. Engl. J. Med.* 1971. Vol. 285. P. 648-652.
327. Levine M., Chang T. Therapeutic drug monitoring of phenytoin. Rationale and current status // *Clin. Pharmacokinet.* 1990. Vol. 19, N 5. P. 341-358.
328. Levy R.H., Thummel K.E. Basic principles of drug absorption, distribution, and elimination // *The treatment of epilepsy: Principles and practice* / Ed. E. Wyllie. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw, 1997.
329. Levy R.H., Wilensky A.J., Anderson G.D. Carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, and ethosuximide // *Applied pharmacokinetics. Principles of TDM* / Eds. W.E. Evans et al. Vancouver, 1992. P. 26-1-27-1.
330. Levy R.H., Pitlick W.H., Troupin A.S. et al. Pharmacokinetics of carbamazepine in normal man // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975. Vol. 17, N 6. P. 657-668.
331. Levy R.H., Dumain M.S. Time-dependent kinetics VI: Direct relationship between equations for drug levels during induction and those involving constant clearance // *J. Pharm. Sci.* 1979. Vol. 68, N 7. P. 934-936.
332. Levy R.H., Lai A.A., Dumain M.S. Time-dependent kinetics IV: pharmacokinetic theory of enzyme induction // *Ibid.* N 3. P. 398-399.
333. Levy R.H., Wilensky A.J., Anderson G.D. Carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, and ethosuximide // *Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring* / Eds. W.E. Evans et al. 2nd ed. Spokane, 1986.
334. Linday L.A. Developmental changes in renal tubular function // *J. Adolesc. Health.* 1994. Vol. 15, N 8. P. 648-653.
335. Lindenbaum J., Rund D.G., Butler V.P. Jr. et al. Inactivation of digoxin by the gut flora. Reversal by antibiotic therapy // *N. Engl. J. Med.* 1981. Vol. 305, N 14. P. 789-94.
336. Lindenbaum J., Maulitz R.M., Butler V.P. Inhibition of digoxin absorption by neomycin // *Gastroenterology.* 1976. Vol. 71, N 3. P. 399-404.
337. Liu J.P., Chow S.-C. A two one-sided tests procedure for assessment of individual bioequivalence // *J. Biopharm. Stat.* 1997. Vol. 7, N 1. P. 49-61.
338. Liu J.P., Weng C.S. Estimation of direct formulation effect under log normal distribution in bioavailability/bioequivalence studies // *Stat. Med.* 1992. Vol. 11. P. 881-896.
339. Lobeck F. A review of lithium dosing methods // *Pharmacother.* 1988. Vol. 8, N 4. P. 248-255.
340. Lockman L.A., Kriel R., Zaske D. et al. Phenobarbital dosage for control of neonatal seizures // *Neurology.* 1979. Vol. 29, N 1. P. 1445-1449.
341. Loi C.M., Vestal R.E. Drug metabolism in the elderly // *Pharmacol. Ther.* 1988. Vol. 36. P. 131-149.
342. Loiseau P. Sustained release valproate — a review. // Valproate in epilepsy — present and future. A Sanofi Winthrop Sattelite symposium presented at the Bethel-Cleveland Conference Bielefeld. (1993. 10 March).
343. Loscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action // *Progress in Neurobiol.* 1999. Vol. 58. P. 31-59.
344. Ludden T.M., Allen J.P., Schneider L.W. et al. Rate of phenytoin accumulation in man: a simulation study // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1978. Vol. 6, N 5. P. 399-415.
345. Ludden T.M., Allen J.P., Valutsky W.A. et al. Individualization of phenytoin dosage regimens // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1976. Vol. 21, N 3. P. 287-293.
346. Lund L. Anticonvulsant effects of diphenylhydantoin relative to plasma levels: a prospective three-year study in ambulant patients with generalized epileptic seizures // *Arch. Neurol.* 1974. Vol. 31, N 5. P. 194-289.
347. Lund L., Alvan G. Phenytoin dosage nomogram // *Lancet.* 1975. Vol. 27. P. 1305.
348. Lund L., Alvan G., Berlin A. et al. Pharmacokinetics of single and multiple doses of phenytoin in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1974. Vol. 7. P. 81-86.

349. *Lund R.E.* Tables for an approximate test for outliers in linear models // *Technometrics*. 1975. Vol. 17, N 4. P. 473-476.
350. *MacLeod S.M., Sellers E.M.* Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions with coumarin anticoagulants // *Drug*. 1976. Vol. 11, N 6. P. 461-470.
351. *Maire P.H., Barbaut X., Vergnaud J.M. et al.* Computation of drug concentrations in endocardial vegetations in patients during antibiotic therapy // *Int. J. Biomed. Comput.* 1994. Vol. 36. P. 77-85.
352. *Maire P.H., Jelliffe R.W., Brazier J.L. et al.* Drug therapy in the elderly: estimation and control of patient variability // *Age and Pharmacotherapy: Proceedings of the 20th European Symposium on Clinical Pharmacy*. Poznan. 1991. 23-26 October / Eds. J.Lazowski *et al.* Poznan, 1991.
353. *Mallet A.* Maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models // *Biometrika*. 1986. Vol. 73. P. 645-656.
354. *Mallet A., Mentre F., Steimer J.L. et al.* Nonparametric maximum likelihood estimation for population pharmacokinetics, with application to cyclosporine // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1988. Vol. 16. P. 311-327.
355. *Mandallaz D., Mau J.* Comparison of different methods for decision-making in bioequivalence assessment // *Biometrics*. 1981. Vol. 37. P. 213-222.
356. *Mandema J.W., Danhof M.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of hertabarbital using aperiodic eeg analysis // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1990. Vol. 18, N 5. P. 459-481.
357. *Manon-Espallat R., Burnstine T.H., Remler B. et al.* Anti-epileptic drug intoxication: factors and their significance // *Epilepsia*. 1991. Vol. 32, N 1. P. 96-100.
358. *Martin E., Tozer T.N., Sheiner L.B. et al.* The clinical pharmacokinetics of phenytoin // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1977. Vol. 5, N 6. P. 579-597.
359. *Marzo A.* Open questions in bioequivalence // *Pharmacol. Res.* 1995. Vol. 32, N 4. P. 237-240.
360. *Matzke G.R.* Vancomycin // *Applied pharmacokinetics. Principles of the therapeutic drug monitoring* / Eds. W.E.Evans *et al.* 2nd ed. Spokane, 1986.
361. *McDevitt D.G., Shand D.G.* Plasma concentrations and the time-course of beta blockade due to propranolol // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990. Vol. 18. P. 708-713.
362. *Mendez-Alvarez E., Soto-Otero R., Galan-Vallente J. et al.* Effect of phenobarbital on carbamazepine and its major metabolites in serum, different brain areas, and urine after acute and chronic administration to rats // *Epilepsia*. 1990. Vol. 31, N 2. P. 202-210.
363. *Merte Y., Mentre F.* Stochastic optimization algorithms of a Bayesian design criterion for Bayesian parameter estimation of nonlinear regression models: application in pharmacokinetics // *Math. Biosci.* 1997. Vol. 144. P. 45-70.
364. *Milanese M., Molino G.P.* Structural identifiability of compartmental models and pathophysiological information from the kinetics of drug // *Ibid.* 1975. Vol. 26. P. 175-190.
365. *Milsap R.L., Jusko W.J.* Pharmacokinetics in the infant // *Environ. Health. Perspect.* 1994. Vol. 102. P. 107-110.
366. *Mirza W.U., Rak I.W., Thadani V.M. et al.* Six-month evaluation of carbaprotol (extended release carbamazepine) in complex partial seizures // *Neurology*. 1998. Vol. 19. P. 1727-1729.
367. *Misra P.S., Lefevre A., Ishii H. et al.* Increase of ethanol, meprobamate and pentobarbital metabolism after chronic ethanol administration in man and rats // *Am. J. Med.* 1971. Vol. 51, N 3. P. 346-351.
368. *Monaco F., Piredda S., Mutani R. et al.* The free fraction of valproic acid in tears, saliva, and cerebrospinal fluid // *Epilepsy*. 1982. Vol. 23. P. 23-26.
369. *Moore M.J., Erlichman C.* Therapeutic drug monitoring in oncology. Problems and potential in antineoplastic therapy // *Clin. Pharmacokinet.* 1987. Vol. 13, N 4. P. 205-227.
370. *Moore R.D., Smith C.R., Lietman P.S.* Association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia // *J. Infect. Dis.* 1984. Vol. 149. P. 443-448.
371. *Morgan D.J., Smallwood R.A.* Clinical significance of pharmacokinetic models of hepatic elimination // *Clin. Pharmacokinet.* 1990. Vol. 18, N 1. P. 61-76.
372. *Mori F., DiStefano III J.J.* Optimal nonuniform sampling interval and test input design for identification of physiological systems from very limited data // *IEEE Trans. Aut. Control.* 1979. Vol. 24. P. 893-900.
373. *Morselli P.L., Frigerio A.* Metabolism and pharmacokinetics of carbamazepine // *Drug. Metab. Rev.* 1975. Vol. 4. P. 97-113.
374. *Mucklow J.C.* The use of saliva in therapeutic drug monitoring // *Ther. Drug. Monit.* 1982. Vol. 4. P. 229.
375. *Mullen P.W.* Optimal phenytoin therapy: a new technique for individualizing dosage // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1978. Vol. 23, N 2. P. 228-232.
376. *Mullen P.W., Foster R.W.* Comparative evaluation of six techniques for determining the Michaelis-Menten parameters relating phenytoin dose and steady-state serum concentration // *J. Pharm. Pharmacol.* 1979. Vol. 31. P. 100-104.
377. *Mungall D., Marshall J., Penn D. et al.* Individualizing theophylline therapy: the impact of clinical pharmacokinetics on patient outcomes // *Ther. Drug. Monit.* 1983. Vol. 5, N 1. P. 95-101.
378. *Murphy J.E., Bruni J., Stewart B.* Clinical utility of six methods of predicting phenytoin doses and plasma concentrations // *Am. J. Hosp. Pharm.* 1981. Vol. 38. P. 348-354.
379. *Nagashima R., O'Reilly R.A., Levy G.* Kinetics of pharmacologic response in man: the anticoagulant action of warfarin // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1969. Vol. 10, N 1. P. 22-35.
380. *Nahata M.C., Barson W.J.* Ceftriaxone: a third-generation cephalosporin // *Drug. Int. Clin. Pharm.* 1985. Vol. 19, N 1. P. 900-906.
381. *Nation R.L., Evans A.M., Milne R.W.* Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin // Pt. I: *Clin. Pharmacokinet.* 1990. Vol. 18, N 1. P. 37-60. Pt. II: *Ibid.* N 2. P. 131-150.
382. *Nelder J.A., Mead R.* A simplex method for function minimization // *Comp. J.* 1965. Vol. 7. P. 308-313.
383. *Nicolson A., Leach J.P.* Future prospects for the drug treatment of epilepsy // *CNS Drugs*. 2001. Vol. 15, N 1. P. 955-968.
384. *Niedzwiecki D., Simonoff J.S.* Estimation and inference in pharmacokinetic models: the effectiveness of model reformulation and resampling methods for functions of parameters // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1990. Vol. 18, N 4. P. 361-377.
385. *O'Connor P., Feely J.* Clinical pharmacokinetics and endocrine disorders Therapeutic implications // *Clin. Pharmacokinet.* 1987. Vol. 13, N 6. P. 345-364.
386. *O'Malley K., Laher M., Cusack B. et al.* Clinical pharmacology and the elderly patient // *The treatment of medical problems in the elderly* / Ed. M.J.Denham. Baltimore, 1980.
387. *Ochs H.R., Carstens G., Greenblatt D.J.* Reduction in lidocaine clearance during continuous infusion and by coadministration of propranolol // *N. Engl. J. Med.* 1980. Vol. 303, N 7. P. 373-377.
388. *Odar-Cederlof I., Borge O.* Kinetics of diphenylhydantoin in uremia patients: consequences of decreased plasma protein binding // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1974. Vol. 7, N 1. P. 31-37.

389. Olsen G.D., Bennett W.M., Porter G.A. Morphine and phenytoin binding to plasma proteins in renal and hepatic failure // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975. Vol. 17. P. 677-684.
390. Oosterhuis B., van Boxtel C.J. Kinetics of drug effects in man // *Ther. Drug. Monit.* 1988. Vol. 10. P. 121-132.
391. Pabst G., Jaeger H. Review of methods and criteria for the evaluation of bioequivalence studies // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990. Vol. 38. P. 5-10.
392. Pacifici G.M., Viani A., Taddeuci-Brumelli G. et al. Effects of development, aging, and renal and hepatic insufficiency as well as hemodialysis on the plasma concentrations of albumin and α 1-acid glycoprotein: implications for binding of drugs // *Ther. Drug. Monit.* 1986. Vol. 8. P. 259-263.
393. Painter M.J., Pippenger C., MacDonald H. et al. Phenobarbital and diphenylhydantoin levels in neonates with seizures // *J. Pediatr.* 1978. Vol. 92, N 2. P. 315-319.
394. Palmer L., Bertilsson L., Collste P. et al. Quantitative determination of carbamazepine in plasma by mass fragmentography // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1974. Vol. 14, N 5. P. 827-832.
395. Park B.K., Breckenridge A.M. Clinical implications of enzyme induction and inhibition // *Clin. Pharmacokinet.* 1981. Vol. 6, N 1. P. 1-24.
396. Patsalos P.N., Duncan J.S., Shorvon S.D. Effect of removal of individual antiepileptic drugs on antipyrine kinetics, in patients taking polytherapy // *Br. J. Clin. Pharm.* 1988. Vol. 26. P. 253-257.
397. Peck C.C., Nichols A.I., Baker J. et al. Clinical pharmacokinetics of theophylline // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1985. Vol. 76, N 2, Pt. 2. P. 292-297.
398. Peck C.C., D'Argenio D.Z., Rodman J.H. Analysis of pharmacokinetic data for individualizing drug dosage regimens // *Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring* / Eds. W.E. Evans et al. Vancouver, 1992.
399. Peck C.C., Sheiner L.B., Martin C.M. et al. Computer-assisted digoxin therapy // *N. Engl. J. Med.* 1973. Vol. 289, N 9. P. 441-446.
400. Perrier D., Mayersohn M., Marcus F.I. Clinical pharmacokinetics of digitoxin // *Clin. Pharmacokinet.* 1977. Vol. 2. P. 292.
401. Perrier D., Mayersohn M. Noncompartmental determination of the steady-state volume of distribution for any mode of administration // *J. Pharm. Sci.* 1982. Vol. 71. P. 372-373.
402. Perucca E. Is there a role for therapeutic monitoring of new anticonvulsants? // *Clin. Pharmacokinet.* 2000. Vol. 38, N 3. P. 191-204.
403. Perucca E. Pharmacokinetic profile of topiramate in comparison with other new antiepileptic drugs // *Epilepsia.* 1996. Vol. 37. P. S8-13.
404. Perucca E. Pharmacoresistance in epilepsy: how should it be defined? // *CNS Drugs.* 1998. Vol. 10. P. 171-179.
405. Perucca E. The clinical pharmacokinetics of the new antiepileptic drugs // *Epilepsia.* 1999. Vol. 40 P. S7-S13.
406. Perucca E., Dulac O., Shorvon S. et al. Harnessing the clinical potential of antiepileptic drugs therapy: dosage optimisation // *CNS Drugs.* 2001. Vol. 15, N 8. P. 609-621.
407. Peterson G.M., McLean S., von Witt R.J. et al. Audit of monitoring service for free phenytoin // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1985. Vol. 19, N 5. P. 693-697.
408. Phillipson A. Pharmacokinetics of ampicillin during pregnancy // *J. Infect. Dis.* 1977. Vol. 136, N 3. P. 370-376.
409. Phillips K.F. Power of the two one-sided tests procedure in bioequivalence // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1990. Vol. 18, N 2. P. 137-144.
410. Pitlick W.H., Levy R.H. Pharmacokinetic model to describe self-induced decreases in steady-state concentrations of carbamazepine // *J. Pharm. Sci.* 1976. Vol. 65, N 3. P. 462-463.
411. Pitlick W.H., Levy R.H. Time-dependent kinetics I: exponential autoinduction of carbamazepine in monkey // *Ibid.* 1977. Vol. 66, N 5. P. 647-649.
412. Plusquellec Y., Barre J., de Biasi S. et al. Application of a pharmacokinetic model with multiple enterohepatic cycles to a new inotropic drug after infusion and oral administration // *Ibid.* 1992. Vol. 81, N 1. P. 1020-1023.
413. Porter R.J., Layzer R.B. Plasma albumin concentration and diphenylhydantoin binding in man // *Arch. Neurol.* 1975. Vol. 32, N 5. P. 298-303.
414. Powell R., Fenster P., Wandell M. et al. Quinidine-digoxin interaction: multiple-dose pharmacokinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980. Vol. 27. P. 279.
415. Prien R.F., Caffey E.M., Klett C.J. Relationship between serum lithium level and clinical response in acute mania treated with lithium // *Br. J. Psychiatry.* 1972. Vol. 120. P. 409-414.
416. Prachcinski R.J., Burckart G.J., Venkataramanan R. Cyclosporine concentration determinations for monitoring and pharmacokinetic studies // *J. Clin. Pharmacol.* 1986. Vol. 26, N 5. P. 358-366.
417. Ratain M.J., Schilsky R.L., Conley B.A. et al. Pharmacodynamics in cancer therapy // *J. Clin. Oncol.* 1990. Vol. 8, N 1. P. 1739-1753.
418. Ratain M.J., Schilsky R.L., Choi K.E. et al. Adaptive control of etoposide dosing: Impact of interpatient pharmacodynamic variability. // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989. Vol. 45. P. 226-233.
419. Ratain M.J., Schilsky R.L., Vogelzang N.J. et al. Adaptive control dosing of etoposide: A means of safety increasing dose intensity // *Ibid.* 1990. Vol. 47. P. 206.
420. Rawlins M., Collste P., Bertilsson L. et al. Distribution and elimination kinetics of carbamazepine in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1975. Vol. 8. P. 91-96.
421. Reidenberg M.M. The biotransformation of drugs in renal failure // *Am. J. Med.* 1977. Vol. 62, N 4. P. 482-485.
422. Reidenberg M.M., Affrime M. Influence of disease on binding of drugs to plasma proteins // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1973. Vol. 226. P. 115-126.
423. Reinvang I., Bjartveit S., Johannessen S.I. et al. Cognitive function and time-of-day variation in serum carbamazepine concentration in epileptic patients treated with monotherapy // *Epilepsia.* 1991. Vol. 32, N 1. P. 116-121.
424. Rescigno A. Fundamental concepts in pharmacokinetics // *Pharmacol. Res.* 1997. Vol. 35, N 5. P. 363-390.
425. Rescigno A. Pharmacokinetics. Science or Fiction? // *Ibid.* 1996. Vol. 33, N 4-5. P. 227-233.
426. Rescigno A. Rate of absorption // *Ibid.* 1997. Vol. 35, N 1. P. 5-6.
427. Rescigno A., Powers J.D. AUC and C_{max} are not sufficient to prove bioequivalence // *Ibid.* 1998. Vol. 37, N 2. P. 93-95.
428. Reuning R.H., Sams R.A., Notari R.E. Role of pharmacokinetics in drug dosage adjustment. I. Pharmacological effect kinetics and apparent volume of distribution of digoxin // *J. Clin. Pharmacol.* 1973. Vol. 127-141.
429. Reynolds E.H., Shorvon S.D., Galbraith A.W. et al. Phenytoin monotherapy for epilepsy: a long-term prospective study, assisted by serum level monitoring, in previously untreated patients // *Epilepsia.* 1981. Vol. 22. P. 475-488.
430. Rho J.M., Sankar R. The pharmacological basis of antiepileptic drug action // *Ibid.* 1999. Vol. 40. P. 1471-83.
431. Riad L.E., Chan K.K.H., Wagner W.E. et al. Simulation first- and zero-order absorption of carbamazepine tablets in humans // *J. Pharm. Sci.* 1986. Vol. 75, N 9. P. 897-900.
432. Richens A., Dunlop A. Nomogram for adjusting phenytoin dosage // *Lancet.* 1975. Vol. 27. P. 1305-1306.
433. Richter O. Methods for evaluating optimal dosage regimens and their application to theophylline // *Int. J. Clin. Pharmacol.* 1982. Vol. 20. P. 564.

434. Ried L.D., Horn J.R., McKenna D.A. Therapeutic drug monitoring reduces toxic drug reactions: A meta-analysis // *Ther. Drug. Monit.* 1990. Vol. 12. P. 72-78.
435. Riegelman S., Collier P. Application of statistical moment theory to the evaluation of *in vivo* dissolution time and absorption time // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1980. Vol. 8. P. 509.
436. Riegelman S., Loo J.C.K., Rowland M. Shortcoming in pharmacokinetic analysis by conceiving the body to exhibit properties of a single compartment // *J. Pharm. Sci.* 1968. Vol. 57, N 1. P. 117-123.
437. Riggs D.S. The mathematical approach to physiological problems. Baltimore, 1963.
438. Rimmer E.M., Buss D.C., Routledge P.A. et al. Should we routinely measure free plasma phenytoin concentration // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984. Vol. 17. P. 99-102.
439. Roberts R.K., Desmond P.V., Schenker S. Drug prescribing in hepatobiliary disease // *Drugs.* 1979. Vol. 17, N 3. P. 198-212.
440. Rodighiero V. TDM of cyclosporin. Practical applications and limitations // *Clin. Pharmacokinet.* 1989. Vol. 16, N 6. P. 27-37.
441. Rodman J.H., Jelliffe R.W., Kolb E. et al. Clinical studies with computer-assisted initial lidocaine therapy // *Arch. Int. Med.* 1984. Vol. 144, N 4. P. 703-709.
442. Rodman J.H., Sunderland M., Kavanagh R.L. et al. Pharmacokinetics of continuous infusion methotrexate and teniposide in pediatric cancer patients // *Cancer. Res.* 1990. Vol. 50, N 14. P. 4267-4271.
443. Rodman J.H. Pharmacokinetic variability in the adolescent: implications to body size and organ function for dosage regimen design // *J. Adolesc. Health.* 1994. Vol. 15. P. 654-662.
444. Rodvold K.A. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degree of renal function // *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1988. Vol. 32. P. 848.
445. Rosner G.L., Muller P. Bayesian population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses using mixture models // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1997. Vol. 25, N 2. P. 209-233.
446. Routledge P.A. The plasma protein binding of basic drugs // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1986. Vol. 22, N 5. P. 499-506.
447. Routledge P.A., Stargel W.W., Barchowsky A. et al. Control of lidocaine therapy. New perspectives // *Ther. Drug. Monit.* 1982. Vol. 4, N 3. P. 265-270.
448. Rowan A.J., Binnie C.D., de Beer-Pawłowski N.K. et al. Sodium valproate: serial monitoring of eeg and serum levels // *Neurology.* 1979. Vol. 29. P. 1450-1459.
449. Rowland M., Benet L.Z., Graham G. Clearance concepts in pharmacokinetics // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1973. Vol. 1. P. 123-136.
450. Rowland M., Tozer T.N. Clinical pharmacokinetics: Concepts and applications. 3rd ed. Baltimore, 1995.
451. Rubin E., Gang H., Misra P.S. et al. Inhibition of drug metabolism by acute ethanol intoxication: A hepatic microsomal mechanism // *Am. J. Med.* 1970. Vol. 49, N 6. P. 801-806.
452. Saccomani M.P., Cobelli C. Qualitative Experiment Design in Physiological System Identification // *IEEE Control. System.* 1992. N 12. P. 18-23.
453. Sarubbi F.A., Hull J.H. Amikacin serum concentrations: Prediction of levels and dosage guidelines // *Ann. Int. Med.* 1978. Vol. 89, N 5, Pt. 1. P. 612-618.
454. Sauter R., Steinijs V.W., Diletti E. et al. Presentation of results from bioequivalence studies // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1992. Vol. 30, N 7. P. 233-256.
455. Sawada Y., Harashima H., Hanano M. et al. Prediction of the plasma concentration time courses of various drugs in humans based on data from rats // *J. Pharmacobio-Dyn.* 1985. Vol. 8. P. 757-766.
456. Sawchuk R.J., Zaske D.E., Cipolle R.J. et al. Kinetic model for gentamicin dosing with the use of individual patient parameters // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1977. Vol. 21, N 3. P. 362-369.
457. Sawyer W.T. Predictability of warfarin dose requirements: Theoretical considerations // *J. Pharm. Sci.* 1979. Vol. 68, N 4. P. 432-434.
458. Schall R. Assessment of individual and population bioequivalence using the probability that bioavailabilities are similar // *Biometrics.* 1995. Vol. 51. P. 615-626.
459. Schall R., Hundt H.K.L., Luus H.G. Pharmacokinetic characteristics for extent of absorption and clearance in drug/drug interaction studies // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1994. Vol. 32, N 1. P. 633-637.
460. Schentag J., Jusko W., Plaut M. et al. Tissue persistence of gentamicin in man // *JAMA.* 1977. Vol. 238. P. 327-329.
461. Schentag J., Ballow C.H., Paladino J.A. et al. Dual individualization with antibiotics: integrated antibiotic management strategies for use in hospital // *Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring* // Eds. W.E. Evans et al. Vancouver, 1992.
462. Schentag J., Jusko W. Gentamicin persistence in the body // *Lancet.* 1977. Vol. 1, N 8009. P. 486-487.
463. Schmucker D.L. Aging and drug disposition: an update // *Pharmacol. Rev.* 1985. Vol. 37. P. 133-148.
464. Schoeman J.F., Elays A.A., Brett E.M. et al. Correlation between plasma carbamazepine-10,11-epoxide concentration and drug side-effects in children with epilepsy // *Dev. Med. Child Neurol.* 1984. Vol. 26. P. 756-764.
465. Schuurmann D.J. A Comparison of the two one-sided tests procedure and power approach for assessing the equivalence of average bioavailability // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1987. Vol. 15, N 6. P. 657-680.
466. Schumacher G.E., Barr J.T. Bayesian approaches in pharmacokinetic decision making // *Clin. Pharm.* 1984. Vol. 3. P. 525-529.
467. Schumitsky A. Nonparametric EM Algorithms for estimating prior distributions // *App. Math. Comput.* 1991. Vol. 45. P. 143-157.
468. Schumitsky A., Bayard D., Milman M. et al. Design of dosage regimens: a multiple model control approach // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993. Vol. 53. P. 170.
469. Schwilden H., Schuttler J., Stoekel H. Quantitation of the EEG and pharmacodynamic modelling of hypnotic drugs: etomidate as an example // *Eur. J. Anaesthesiol.* 1985. Vol. 2. P. 121-131.
470. Selwyn M.R., Dempster A.P., Hall N.R. A Bayesian approach to bioequivalence for 2-2 changeover design // *Biometrics.* 1981. Vol. 37. P. 11-21.
471. Senn S. Statistical issues in drug development. N.Y., 1997.
472. Serrano B.B., Sanchez M.J.G., Otero M.J. et al. Valproate population pharmacokinetics in children // *J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol. 24. P. 73-80.
473. Serre-Debeauvais F., Iliadis A., Tranchand B. et al. Bayesian estimation of cyclosporine clearance in bone marrow graft // *Ther. Drug. Monit.* 1990. Vol. 12, N 1. P. 16-22.
474. Shand D.G., Cotham R.H., Wilkinson G.R. Perfusion-limited effects of plasma drug binding on hepatic drug extraction // *Life Sci.* 1976. Vol. 19. P. 125-130.
475. Sheetty H.G.M., Fennerty A.G., Routledge P.A. Clinical pharmacokinetic considerations in the control of oral anticoagulant therapy // *Clin. Pharmacokinet.* 1989. Vol. 16, N 4. P. 238-253.
476. Sheiner L.B., Halkin H., Peck C. et al. Improved computer-assisted digoxin therapy: a method using feedback of measured serum digoxin concentrations // *Ann. Int. Med.* 1975. Vol. 82, N 5. P. 619-627.

477. *Sheiner L.B.* Bioequivalence revisited // *Stat. Med.* 1992. Vol. 11. P. 1777-1788.
478. *Sheiner L.B., Beal S.L., Rosenberg B. et al.* Forecasting individual pharmacokinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979. Vol. 26. P. 294-305.
479. *Sheiner L.B., Beal S.L.* Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. Pt. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1980. Vol. 8, N 6. P. 553-571.
480. *Sheiner L.B., Benet L.Z.* Premarketing observational studies of population pharmacokinetics of new drugs // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985. Vol. 38, N 5. P. 481-487.
481. *Sheiner L.B., Stanski D.R., Vozeh S. et al.* Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979. Vol. 25, N 3. P. 358-371.
482. *Sheiner L.B., Rosenberg B., Marathe V.V.* Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1977. Vol. 5. P. 445-479.
483. *Sheiner L.B., Beal S.L.* Bayesian individualization of pharmacokinetics: simple implementation and comparison with non-Bayesian methods // *J. Pharm. Sci.* 1982. Vol. 71, N 12. P. 1344-1348.
484. *Sheiner L.B., Beal S., Rosenberg B. et al.* Forecasting individual pharmacokinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979. Vol. 26, N 3. P. 294-305.
485. *Sheiner L.B., Ludden T.M.* Population Pharmacokinetics/dynamics // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1992. Vol. 32. P. 185-209.
486. *Sheiner L.B., Tozer T.N.* Clinical pharmacokinetics: The use of plasma concentrations of drugs // *Clinical pharmacology: Basic principles in therapeutics* / Eds. K.L.Melmon *et al.* N.Y., 1978. P. 71-109.
487. *Shen D.D.* Absorption, distribution, and excretion // *Valproate* / Ed. W.Loscher. Basel, Boston, Berlin. 1999. P. 77-90.
488. *Shepard T.A., Lockwood G.F., Aarons L.J. et al.* Mean residence time for drugs subject to enterohepatic cycling // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1989. Vol. 3. P. 327-345.
489. *Siersbaek-Nielsen K., Moholm Hansen J.* Rapid evaluation of creatinine clearance // *Lancet.* 1971. P. 1133-1136.
490. *Sillanpaa M.* Carbamazepine // *The Treatment of epilepsy. Principles and practice* / Ed. E.Wyllie. 2nd ed. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Munich, Sydney, Tokyo, Wrocław, 1997. P. 808-824.
491. *Silvey S.D., Titterton D.H.* A geometric approach to optimal design theory // *Biometrika.* 1973. Vol. 60, N 1. P. 21-32.
492. *Sjoholm I., Kober A., Odar-Cederlof I. et al.* Protein binding of drugs in uremia and normal serum: The role of endogenous binding inhibitors // *Biochem. Pharmacol.* 1976. Vol. 25, N 10. P. 1205-1213.
493. *Sjoqvist F., Bertilsson L., Asberg M.* Monitoring tricyclic antidepressants // *Ther. Drug. Monit.* 1980. Vol. 2, N 1. P. 85-93.
494. *Smolen V.F.* Theoretical and computational basis for drug bioavailability determinations using pharmacological data. Pt. I. General considerations and procedures // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1976. Vol. 4. P. 337-353.
495. *Snidero M., Traina G.L., Bonati M.* Is ambulatory therapeutic digoxin monitoring useful? // *Drug. Int. Clin. Pharm.* 1985. Vol. 19. P. 660.
496. *Solow E.B.* Carbamazepine // *Methods in clinical chemistry* / Eds. A.J.Pesce *et al.* St. Louis, Washington, Toronto, 1987. P. 642-651.
497. *Sotaniemi E.A., Pelkonen R.O., Ahokas S. et al.* Drug Metabolism in Epileptics: *in vivo* and *in vitro* correlations // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1978. Vol. 5, N 1. P. 71-76.
498. *Spiegelhalter D., Freedman L., Palmor M.* Bayesian approaches to randomized trials // *J. Royal Stat. Soc. Series A.* 1994. Vol. 157. P. 357-387.
499. *Steimer J.L., Mallet A., Golmard J.L. et al.* Alternative approaches to estimation of population parameters: comparison with the nonlinear mixed effect model // *Drug. Metab. Rev.* 1984. Vol. 15. P. 265-292.
500. *Steimer J.L., Vozeh S., Racine A. et al.* The population approach: rationale, methods and applications in clinical pharmacology and drug development // *Pharmacokinetics of drugs* / Eds. P.G.Welling, L.P.Balant. N.Y., 1994.
501. *Statistical approaches to establishing bioequivalence: Guidance for industry.* 2001.
502. *Steinijans V.W., Hauschke D., Schall R.* International harmonization of regulatory requirements for average bioequivalence and current issue in individual bioequivalence // *Dr. Inf. J.* 1995. Vol. 29. P. 1055-1062.
503. *Steinijans V.W., Hauschke D.* Update on statistical analysis of bioequivalence studies // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1990. Vol. 28, N 3. P. 105-110.
504. *Steinijans V.W., Diletti E.* Generalization of Distribution-Free confidence intervals for bioavailability ratios // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1985. Vol. 28. P. 85-88.
505. *Steinijans V.W., Diletti E.* Statistical analysis of bioavailability studies: parametric and nonparametric confidence intervals // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983. Vol. 24. P. 127-136.
506. *Steinijans V.W., Sauter R., Jonkman J.H.G. et al.* Bioequivalence studies: single vs multiple dose // *Int. J. Clin. Pharm. Ther.* 1989. Vol. 27, N 5. P. 261-266.
507. *Stenson R.E., Constantino R.T., Harrison D.C.* Interrelationship of hepatic blood flow, cardiac output, and blood levels of lidocaine in man // *Circulation.* 1971. Vol. 43, N 2. P. 205-211.
508. *Stewart G.N.* Researchers in the circulation time and on the influences which affect it // *J. Physiol.* 1897. Vol. 22. P. 159-183.
509. *StJohn R.C., Draper N.R.* D-Optimality for regression designs: a review // *Technometrics.* 1975. Vol. 17, N 1. P. 15-23.
510. *Strandjord R.E., Johannessen S.I.* Single-drug therapy with carbamazepine in patients with epilepsy: serum levels and clinical effect // *Epilepsia.* 1980. Vol. 21. P. 655-662.
511. *Swift C.G., Homeida M., Halliwell M. et al.* Antipyrine disposition and liver size in the elderly // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1978. Vol. 14, N 2. P. 149-152.
512. *Szabo Z., Vorberg H., Soudhaus C.A. et al.* Model identification and estimation of organ-function parameters using radioactive tracers and impulse-response function // *Eur. J. Nucl. Med.* 1985. Vol. 11, N 6. P. 265-273.
513. *Taright N., Mentre F., Mallet A. et al.* Nonparametric estimation of population characteristics of the kinetics of lithium from observational and experimental data: individualization of chronic dosing regimen using a new Bayesian approach // *Ther. Drug. Monit.* 1994. Vol. 16. P. 258-269.
514. *Temple F.* Food and drug administration's guidelines for clinical testing of drug in elderly // *Drug. Inform. J.* 1985. Vol. 19. P. 491-496.
515. *Theeuwes F., Bayne W.* Dosage form index: An objective criterion for evaluation of controlled-release drug delivery system // *J. Pharm. Sci.* 1977. Vol. 66, N 10. P. 1388-1392.
516. *Theodore W.H., Yu L., Price B. et al.* The clinical value of free phenytoin level // *Ann. Neurol.* 1985. Vol. 18, N 1. P. 90-93.
517. *Thomas A.B., Mathews G.C., Ferrendelli J.A.* Mechanisms of action of antiepileptic drugs // *The treatment of epilepsy: Principles and practice* / Ed. E.Wyllie. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Munich, Sydney, Tokyo, Wrocław. 1997. P. 700-711.

518. *Tilstone W.J., Semple P.F., Lawson D.H. et al.* Effects of furosemide on glomerular filtration rate and clearance of practolol, digoxin, cephaloridine, and gentamicin // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1977. Vol. 22, N 4. P. 389-394.
519. *Tozer T.N.* Implication of altered plasma protein binding in disease states // *Pharmacokinetic basis for drug treatment* / Eds. L.Z. Benet et al. N.Y., 1984.
520. *Tozer T.N., Winter M.E.* Phenytoin // *Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring* / Eds. W.E. Evans et al. Vancouver, 1992.
521. *Triggs E.J., Nasion R.L.* Pharmacokinetics in the aged: a review // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1975. Vol. 3, N 6. P. 387-418.
522. *Troupin A.S., Green J.R., Levy R.H.* Carbamazepine as an anticonvulsant // *Neurology.* 1974. Vol. 24. P. 863-869.
523. *Tunali E.T., Tarn T.-J.* New results for identifiability of nonlinear systems // *IEEE Trans. Autom. Control.* 1987. Vol. AC-32, N 2. P. 146-154.
524. *Upton R.A., Thiercelin J.-F., Moore J.K. et al.* A method for estimating within-individual variability in clearance and in volume of distribution from standard bioavailability studies // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1982. Vol. 10, N 2. P. 135-146.
525. *Vajda F., Williams F.M., Davidson S. et al.* Human brain, cerebrospinal fluid, and plasma concentrations of diphenylhydantoin and phenobarbital // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1974. Vol. 15, N 6. P. 597-603.
526. *Van Guilder M., Leary R., Schumitzky A. et al.* Nonlinear nonparametric population modeling on a supercomputer // 1997 ACM/IEEE SC97 Conference (15-21 November 1997). San Jose. 1997.
527. *Vasko M.R., Cartwright D.B., Knochel J.P. et al.* Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure // *Ann. Int. Med.* 1985. Vol. 102, N 3. P. 314-318.
528. *Veng-Pedersen P., Miller R.* Pharmacokinetic of doxycycline reabsorption // *J. Pharm. Sci.* 1980. Vol. 69, N 2. P. 204-207.
529. *Veng-Pedersen P., Miller R.* Pharmacokinetic and bioavailability of cimetidine in humans // *J. Pharm. Sci.* 1980. Vol. 69, N 4. P. 394-398.
530. *Verbeeck R.K., Branch R.A., Wilkinson G.R.* Drug metabolites in renal failure: pharmacokinetic and clinical implications // *Clin. Pharmacokinet.* 1981. Vol. 6. P. 329.
531. *Vesell E.S.* Factors causing interindividual variation of drug concentrations in blood // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1974. Vol. 16, N 1, Pt. 2. P. 135-148.
532. *Vestal R.E., Parker B.M.* Pharmacokinetics of anticonvulsant drugs in the elderly // *The treatment of epilepsy: Principles and practice* / Ed. E. Wyllie. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Munich, Sydney, Tokyo, Wrocław, 1997. P. 747-752.
533. *Vinks A., Jelliffe R.W.* Optimal sampling strategies and population pharmacokinetic modeling of aztreonam in patients with cystic fibrosis analyzed by using an iterative bayesian and the nonparametric EM (NPEM) algorithm // *Vinks A. Strategies for pharmacokinetic optimization of continuous infusion therapy of ceftazidime and aztreonam in patients with cystic fibrosis.* 1998. P. 140-162.
534. *Vinks A., van Lent-Evers N., Mathot R. et al.* Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis // *Ther. Drug. Monit.* 1999. Vol. 21. P. 63-73.
535. *Voskuyl R.A., Dingemans J., Danhof M.* Determination of the threshold for convulsions by direct cortical stimulation // *Epilepsy Res.* 1989. Vol. 3. P. 120-129.
536. *Voskuyl R.A., Hoogerkamp A., Danhof M.* Properties of the convulsive threshold determined by the direct cortical stimulation in rats // *Ibid.* 1992. Vol. 12. P. 111-120.
537. *Vozech S.* Cost-effectiveness of TDM // *Clin. Pharmacokinet.* 1987. Vol. 13, N 3. P. 131-140.
538. *Vozech S., Kewitz G., Perruchoud A. et al.* Theophylline serum concentration and therapeutic effect in severe acute bronchial obstruction; the optimal use of intravenously administered aminophylline // *Am. Rev. Res. Dis.* 1982. Vol. 125, N 2. P. 181-184.
539. *Vozech S., Koelz A., Martin E. et al.* Predictability of phenytoin serum levels by nomograms and clinicians // *Eur. Neurol.* 1980. Vol. 19. P. 345-352.
540. *Vozech S., Maitre P.O., Stanski D.R.* Evaluation of population (NONMEM) pharmacokinetic parameter estimates // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1989. Vol. 18, N 2. P. 161-173.
541. *Vozech S., Muir K.T., Sheiner L.B. et al.* Predicting individual phenytoin dosage // *Ibid.* 1981. Vol. 9, N 2. P. 131-146.
542. *Vozech S., Steimer J.L.* Feedback control methods for drug dosage optimization // *Clin. Pharmacokinet.* 1985. Vol. 10. P. 457-476.
543. *Vozen S.* Therapeutic drug monitoring // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988. Vol. 44. P. 713-714.
544. *Wagner J.G.* Time to reach steady state and prediction of steady-state concentrations for drugs obeying Michaelis-Menten elimination kinetics // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1978. Vol. 6. P. 399-415.
545. *Wagner J.G.* Modified Wagner-Nelson absorption equations for multiple-dose regimens // *J. Pharm. Sci.* 1983. Vol. 72. P. 578-579.
546. *Wagner J.G., Nelson E.* Per cent absorbed time plots derived from blood level and/or urinary excretion data // *J. Pharm. Sci.* 1963. Vol. 52, N 6. P. 610-611.
547. *Warner N.J., Barnard J.T., Leahey E.B.Jr. et al.* Myocardial monovalent cation transport during the quinidine-digoxin interaction in dogs // *Circ. Res.* 1984. Vol. 54, N 4. P. 453-460.
548. *Wakefield J., Walker S.* Bayesian nonparametric population models: formulation and comparison with likelihood approaches // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1997. Vol. 25, N 2. P. 235-253.
549. *Walter E., Lecourtier Y., Happel J.* On the structural output distinguishability of parametric models, and its relation with structural identifiability // *IEEE Trans. Autom. Control.* 1984. Vol. 29. P. 56-57.
550. *Walter E., Pronzato L.* Qualitative and quantitative experiment design for phenomenological models — a survey // *Automatica.* 1990. Vol. 26, N 2. P. 195-213.
551. *Weber W.W., Hein D.W.* N-acetylation pharmacogenetics // *Pharmacol. Rev.* 1985. Vol. 37, N 1. P. 25-79.
552. *Weinberg M.* Theophylline for treatment of asthma // *J. Pediatr.* 1978. Vol. 92. P. 1-7.
553. *Wiss S.R.B.* Development and reversal of contingent inefficacy and tolerance to the anticonvulsant effects of carbamazepine // *Epilepsy.* 1991. Vol. 32, N 1. P. 140-145.
554. *Wellek S.* A comment on so-called individual criteria of bioequivalence // *J. Biopharm. Stat.* 1997. Vol. 7, N 1. P. 17-21.
555. *Welling P.G.* Interactions affecting drug absorption // *Clin. Pharmacokinet.* 1984. Vol. 9, N 5. P. 404-434.
556. *Welling P.G., Craig W.A., Kunin C.M.* Prediction of drug dosage in patients with renal failure using data derived from normal subjects // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975. Vol. 18, N 1. P. 45-52.
557. *Wellstein A., Palm D., Pitschner H.F. et al.* Receptor binding of propranolol is the missing link between plasma concentration kinetics and effect-time course in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1985. Vol. 29, N 2. P. 131-147.
558. *Westlake W.J.* Response to bioequivalence testing: a need to rethink // *Biometrics.* 1981. Vol. 37. P. 591-993.

559. *Westlake W.J.* Statistical aspects of comparative bioavailability trials // *Ibid.* 1979. Vol. 35. P. 273-280.
560. *Westlake W.J.* Symmetrical confidence intervals for bioequivalence trials // *Ibid.* 1976. Vol. 32. P. 741-744.
561. *Westlake W.J.* Use of confidence intervals in analysis of comparative bioavailability trials // *J. Pharm. Sci.* 1972. Vol. 61, N 8. P. 1340-1341.
562. *White D.B., Walawander C.A., Tung Y. et al.* An evaluation of point and interval estimates in population pharmacokinetics using NONMEM analysis // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1991. Vol. 19, N 1. P. 87-112.
563. *Whiting B., Kelman A.W., Bryson S.M. et al.* Clinical pharmacokinetics: a comprehensive system for TDM and prescribing // *Br. Med. J.* 1984. Vol. 288. P. 543-545.
564. *Wilder B.J., Ramsay R.E., Willmore L.S. et al.* Efficacy of intravenous phenytoin in the treatment of status epilepticus; kinetics of CNS penetration // *Ann. Neurol.* 1977. Vol. 1. P. 511-518.
565. *Wilensky A.J., Friel P.N., Levy R.H. et al.* Kinetics of phenobarbital in normal subjects and epileptic patients // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1982. Vol. 23. P. 87-92.
566. *Wilkinson G.R., Schenker S.* Drug disposition and liver disease // *Drug. Metab. Rev.* 1975. Vol. 4. P. 139-175.
567. *Wilkinson G.R., Shand D.G.* A physiological approach to hepatic drug clearance // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975. Vol. 18. P. 377-390.
568. *Williams R.T.* Detoxication mechanisms. London, 1959.
569. *Winkler K., Bass L., Keiding S. et al.* The physiologic basis for clearance measurements in hepatology // *Scand. J. Gastroenterol.* 1979. Vol. 14. P. 439-448.
570. *Woo E., Chan Y.M., Yu Y.L. et al.* If a well stabilized epileptic patient has a subtherapeutic antiepileptic drug level, should the dose be increased? A randomized prospective study // *Epilepsia.* 1988. Vol. 29. P. 129-139.
571. *Woodhouse K.W., Wynne H.A.* Age-related changes in liver size and hepatic blood flow. The influence on drug metabolism in the elderly // *Clin. Pharmacokinet.* 1988. Vol. 15. P. 287-294.
572. *Woosley R.L.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiarrhythmic agents in patients with congestive heart failure // *Am. Heart. J.* 1987. Vol. 114, N 5. P. 1280-1291.
573. *Woosley R.L.* Role of plasma concentration monitoring in the evaluation of response to antiarrhythmic drugs // *Am. J. Cardiol.* 1988. Vol. 62, N 1. P. H9-H17.
574. *Wynn H.P.* Results in the theory and construction of D-optimal experimental design // *J. R. Stat. Soc.* 1972. Vol. B34. P. 133-147.
575. *Yafune A., Ishiguro M.* Bootstrap approach for constructing confidence intervals for population pharmacokinetic parameters. Pt. I: A use of bootstrap standard error // *Stat. Med.* 1999. Vol. 18, N 5. P. 581-599.
576. *Yamaoka K., Kanba M., Toyoda Y. et al.* // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1990. Vol. 18. P. 545-559.
577. *Yamaoka K., Nakagawa T., Uno T.* Statistical moments in pharmacokinetics // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1978. Vol. 6, N 6. P. 547-558.
578. *Yerby M.S.* Treatment of epilepsy during pregnancy // *The treatment of epilepsy: Principles and practice* / Ed. E. Wyllie. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw, 1997. P. 785-799.
579. *Yuen G.J., Latimer P.T., Littlefield L.C. et al.* Phenytoin dosage predictions in paediatric patients // *Clin. Pharmacokinet.* 1989. Vol. 16. P. 254-260.
580. *Yukawa E., Higuchi S., Aoyama T.* Evaluation of Single-Point phenytoin dosage prediction methods in pediatric patients // *J. Pharmacobio-Dyn.* 1988. Vol. 11. P. 736-743.
581. *Yukawa E., Higuchi S., Aoyama T.* Phenobarbitone population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens // *J. Pharm. Pharmacol.* 1992. Vol. 44. P. 755-760.
582. *Yukawa E., Honda T., Ohdo S. et al.* Detection of carbamazepine-induced changes in valproic acid relative clearance in man by simple pharmacokinetic screening // *Ibid.* 1997. Vol. 49. P. 751-756.
583. *Yukawa E., To H., Ohdo S. et al.* Population-Based investigation of valproic acid relative clearance using nonlinear mixed effects modeling: influence of drug-drug interaction and patient characteristics // *J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 37. P. 1160-1167.
584. *Yukawa E., To H., Ohdo S. et al.* Detection of a drug - drug interaction on population-based phenobarbitone clearance using nonlinear mixed-effects modeling / *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998. Vol. 54. P. 69-74.
585. *Zantvoort F.A., Wagenvoort J.H., Derckx F.H. et al.* Evaluation of a microcomputer program for parameter optimisation in clinical pharmacokinetics: gentamicin and tobramycin // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1987. Vol. 24, N 4. P. 511-518.
586. *Zaske D.E.* Aminoglycosides // *Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring* / Eds. W.E. Evans et al. Vancouver, 1992.
587. *Zhi J., Nightingale C.H., Quintiliani R.* A pharmacodynamic model for the activity of antibiotics against microorganisms under nonsaturable conditions // *J. Pharm. Sci.* 1986. Vol. 75, N 11. P. 1063-1067.
588. *Zhi J., Nightingale C.H., Quintiliani R.* Microbial pharmacodynamics of piperacillin in neutropenic mice of systematic infection due to *Pseudomonas aeruginosa* // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1988. Vol. 16, N 4.
589. *Zhi J.* Unique pharmacokinetic characteristics of the one-compartment first order absorption model with equal absorption and elimination rate constants // *J. Pharm. Sci.* 1990. Vol. 79, N 7. P. 652-654.
590. *Zilly W., Breimer D.D., Richter E.* Pharmacokinetic interactions with rifampin // *Clin. Pharmacokinet.* 1977. Vol. 2, N 1. P. 61-70.
591. *Zini R., Riant P., Barre J. et al.* Disease-Induced variations in plasma protein levels. Implications for drug dosage regimens // *Ibid.* 1990. Vol. 19, N 2, Pt. I. P. 147-159. Pt. II. Vol. 19, N 3. P. 218-229.

Зав. редакцией: К.В.Мовсесян. Выпускающий редактор: Н.Д.Долганова. Редактор: Т.Н.Кузнецова.
Корректоры: Н.П.Власова, Н.В.Моисеева. Оформление: И.Е.Головина, В.В.Корнеев.

Издательство Российской академии медицинских наук

109240 Москва, ул. Солянка, д. 14 (095) 298-21-08, 298-20-48 bam.b@g23.relcom.ru

Сдано в набор 12.02.03. Подписано в печать 30.06.03. Формат 60×80¹/₈. Бумага офсет №1. Уч.-издл. 10.2+илл.

Тираж 500. Заказ № 0206. Отпечатано в Издательстве Российской академии медицинских наук

109240 Москва, ул. Солянка, 14