

НОВАЯ МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛОЩАДИ ПОД ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЙ КРИВОЙ, ЗАДАННОЙ ПО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ДАННЫМ

Урмашев Б.А.¹, Жайнаков А.Ж.²

Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан¹

Кыргызский государственный технический университет им. И.Раззакова, Бишкек, Кыргызская Республика²

E-mail: baydaulet.urmashev@mail.ru, jainakov-41@mail.ru

Объектом исследования является метод определения площади под фармакокинетической кривой. Цель работы – разработка численного метода расчета площади под фармакокинетической кривой (ФК) и программного продукта для его реализации. Разработан метод численного решения уравнений $C = f(\tau)$ для одно- и двух – камерных линейных моделей, на основе метода сопряженных градиентов и симплекс-метода. Программное обеспечение (ПО), созданное на его основе, позволяет рассчитывать не только площадь под ФК кривой, но и определять фармакокинетические параметры (ФКП) модели. Встроенная система тестирования позволяет с помощью модельных значений параметров оценить граничные условия применимости ПО для каждой модели – число точек, диапазон ошибок, измерений, соотношение констант

скоростей отдельных стадий. В качестве верхнего предела ошибок измерений служат ФКП, найденные методом трапеций. В отличие от описанных в литературе и используемых в практике фармакокинетики, разработанный программный продукт многофункционален и может быть использован как для обработки экспериментальных данных различными методами одновременно, так и проведения НИР по различным проблемам фармакокинетики.

Площадь под фармакокинетической кривой (area under curve – AUC) – величина, вклад которой в интерпретацию результатов эксперимента зависит от способов обработки последних. При модельной обработке значение AUC, найденное для конкретной формы введения ЛС, с точки зрения информативности играет второстепенную роль. Основные характеристики системы лекарственных средств (ЛС) - организм определяются в этом случае моделью и ее параметрами. Роль AUC при данном способе обработки эксперимента, в основном, сводится к расчету биодоступности, определяемой как отношение:

$$F = \frac{AUC_{total_ev}}{AUC_{total_iv}} \quad (1)$$

Кардинальным образом значение роли AUC меняется при переходе к внемоделным оценкам ФКП. Собственная информативность величины AUC остается прежней, но она служит базовой величиной для расчета таких ФК параметров как клиренс - Cl , среднее время удерживания препарата в организме - MRT, объем распределения в стационарном состоянии - V_{ss} .

Сложность решения обратных задач фармакокинетики при модельном подходе к этой проблеме, к тому же требующем создания ПО соответствующего уровня, приводит к все более широкому использованию внемоделного способа расчета ФКП. ПО в этом случае имеет минимальный уровень сложности и, в принципе, опытные данные могут быть обработаны вручную.

Основным способом определения величины площади под ФК кривой является метод трапеций, используемый преимущественно в линейной и реже log-форме. Однако, он по всеобщему признанию, отличается тем, что дает значительные положительные отклонения от численных величин AUC, которые затем еще более возрастают при переходе к расчетам значений AUMC - площади под кривой tC .

Его отличием от описанных в литературе и используемых в практике фармакокинетики является не только большее количество определяемых ФКП, но и возможности их представления, как в табличном, так и графическом виде. Кроме того предусмотрена процедура тестирования самого ПО с помощью модельных параметров, а результатов обработки опытных данных - с помощью других методов.

Таким образом, предложенное ПО позволяет проводить не только обработку опытных данных, но и вести научно-

исследовательскую работу по определению характера влияния ФКП на вид кривой $C=f(t)$ и проблеме неоднозначности решения обратных задач численными методами.

Независимо от числа камер модели и способа введения ЛС конечное значение площади под кривой AUC_{total} не зависит от способа введения и определяется простым уравнением:

$$AUC_{total} = \frac{C_0}{k_{el}}$$

(2)

Такой же результат (2) несколько иным путем был получен A. Rescigno и A. Marzo [1]. В основу их вывода положено условие, что элиминация протекает как процесс первого порядка. Вместе с тем, следует иметь в виду, что величины C_0 и k_{el} для каждой модели и способа введения будут различаться между собой, поскольку они определяются всей совокупностью параметров, входящих в состав соответствующих уравнений $C=f(t)$.

В дополнение к ним можно упомянуть работу A. Yafune и соавторов [2], использующих ФК профиль и величину площади под ним для получения популяционной ФК-ФД модели, особенности метаболизма с помощью AUC исследованы M.G. Lee и W. Chiou [3].

Следует также отметить, что трудоемкость модельного метода определения ФКП и AUC в том числе значительно выше, чем внемоделного. Именно поэтому последний метод используется гораздо чаще и эта тенденция со временем только усиливается [4-5].

Анализ литературы показывает, что одним из наиболее используемых внемоделных методов определения AUC, является, так называемый, метод трапеций. В приведенном списке литературы [4-5] он является практически единственным. Суть этого метода численного интегрирования сводится к тому, что функциональное значение между двумя точками с координатами (t_{i-1}, C_{i-1}) и (t_i, C_i) аппроксимируется уравнением прямой.

Исходя из анализа описанных в литературе методов определения площади фармакокинетической кривой, оценки степени точности и информативности полученных с их помощью результатов, выбор нами был сделан в пользу модельного метода. Реализация модельного метода предполагает определение параметров уравнений $C=f(t)$ для каждой модели, а потом их расчет с помощью значений AUC_{0-t} и AUC_{total} .

Определение параметров уравнений $C=f(t)$ проводилось численным методом. Для

этого был разработан метод решения обратных задач с привлечением метода сопряженных градиентов и симплекс-метода. Необходимость дополнительного привлечения симплекс-метода вызвана тем, что эффективность метода сопряженных градиентов зависит от параметров начального приближения.

Для оценки корректности полученных решений этим методом, получившим рабочее название “интегральный”, был привлечен так называемый “метод 2”. С помощью первого “сглаживаются” координаты опытных точек C_i-t_i , затем интервалы между ними разбиваются на несколько частей и полученный массив сглаженных точек обрабатывается методом трапеций. При корректном счете результаты обоих методов, естественно, близки друг к другу, задача метода 2 сводится к обнаружению возможных сбоев в интегральном методе. Кроме того, обработка данных ведется дополнительно методом линейной регрессии [6].

Апробация предложенного метода расчета значений AUC_{0-t} и AUC_{total} проводилась на расчетных значениях $C=f(t)$ отвечающих одно-

и двухкамерной моделям при внутри- и внесосудистом введении ЛС.

Значения C_i-t_i , найденные для выбранной ФК модели с заданными параметрами, в свою очередь, служили базой для имитации опытных данных. С помощью подпрограммы “Ошибки”, расчетные значения $C=f(t)$ – переводили в ранг “опытных” с заданным интервалом ошибок и числом точек. В процедуре генерации “экспериментальных” значений C_i-t_i учтена также возможность совершения грубых ошибок. Полученные таким образом данные затем обрабатывались с помощью всей совокупности описанных выше методов: метод трапеций, новый метод, линейную регрессию (линеаризация) и интегральный метод. На заключительной стадии проведения расчетов полученные значения ФКП сопоставлялись между собой и исходными модельными значениями.

Приведенные для сопоставления модельные значения концентрации ЛС и площади под ФКК, обозначены соответственно через C_m и AUC_m . Графический вариант этих данных представлен на рисунке 1.

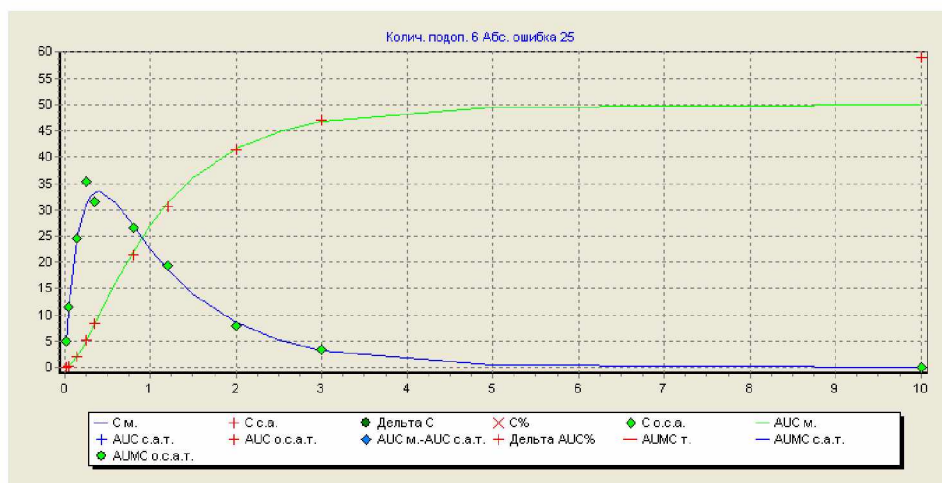


Рисунок 1- Сопоставление “опытных” значений концентрации ЛС ($C_{o.c.a.}$) с базовой модельной зависимостью $C_m=f(t)$ и модельных значений AUC_m с найденными методом трапеций

Результаты обработки “опытных” данных всеми методами одновременно представлены на рисунке 2.

Разработан метод численного решения уравнений $C=f(t)$ для одно- и двух – камерных линейных моделей, на основе метода сопряженных градиентов и симплекс-метода. ПО, созданное на его основе, позволяет рассчитывать не только площадь под ФК кривой, но и определять фармакокинетические параметры модели. Встроенная система тестирования позволяет с помощью модельных значений параметров оценить граничные условия применимости ПО для каждой модели – число

точек, диапазон ошибок измерений, соотношение констант скоростей отдельных стадий. Разработанное ПО отличается от используемых в практике фармакокинетики не только возможностью одновременной обработки опытных данных несколькими методами, но и многофункциональностью. Оно позволяет также решать вопросы научно-исследовательского плана по изучению различных параметров на вид фармакокинетических кривых и их влияние на возможности каждого из используемых методов в решении обратных задач - установлении параметров модели по опытным данным.

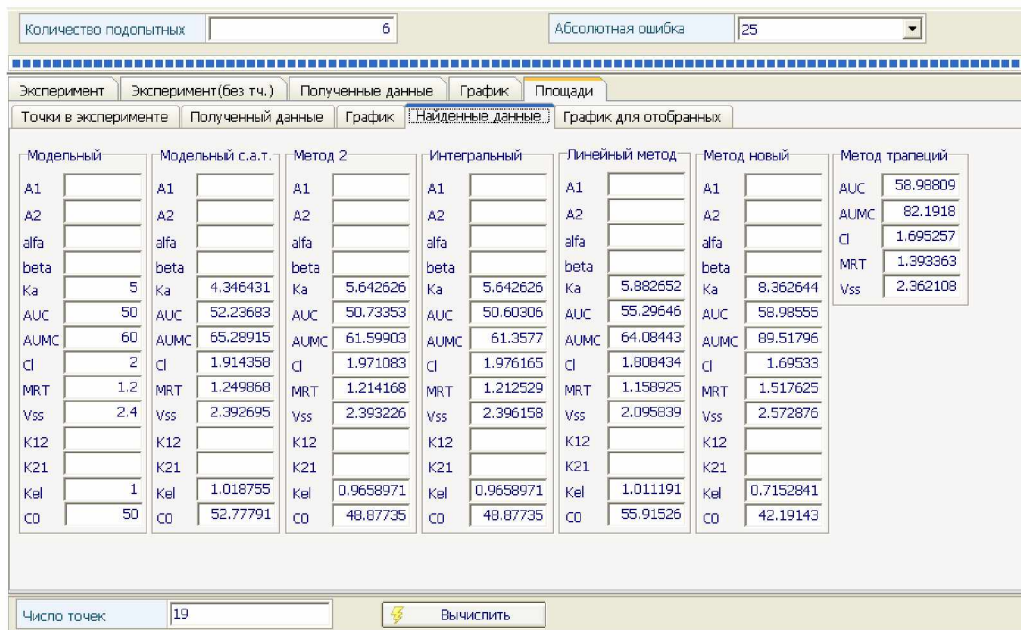


Рисунок 2 - Сопоставление ФКП найденных методом трапеций, новым методом, интегральным методом и методом 2

Литература:

1. Rescigno A., Marzo A. PERSPECTIVES IN PHARMACOKINETICS Area Under the Curve, Bioavailability, and Clearance. // J. Pharmacokin. Biopharm., 1991, 19, No. 4. - P. 473-480.
2. Yafune A., Takebe M., Ogata H. A Use of Monte Carlo Integration for Population Pharmacokinetics with Multivariate Population Distribution. // J. Pharmacokin. Biopharm., 1998, 26, No. 1. - P. 103-123.
3. Lee M.G., Chio W.L. 2 Evaluation of Potential Causes for the Incomplete Bioavailability of Furosemide: Gastric First-Pass Metabolism. // J. Pharmacokin. Biopharm., 1983, 11, No. 6. - P. 623-640.

4. Kim S.H., Choi Y.M., Lee M.G. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Furosemide in Protein-Calorie Malnutrition. // J. Pharmacokin. Biopharm. 1993, 21, No. 1. - P. 1-17.
5. Teng X.W., Davies N.M., Fucuda C. et al. Pharmacokinetics and Tissue Distribution of d-alpha-Tocopheryl Succinate Formulations Following Intravenous Administrations in Rat. // Biopharm Drug Dispos., 2006, 27. - P. 85-92.
6. Сергиенко В.И., Желиф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: Основные положения и клиническое применение. М.: 2003, РАМН, -208 с.