

Практична робота №5

Фармакокінетична модель

Фармакокінетична модель описує кінетику (зміну в часі) розподілу введених в організм препаратів (ліків, індикаторів). Терапевтичний ефект препарату залежить від його концентрації у хворому органі (органі-мішені) і часу знаходження в органі при оптимальній концентрації ліків.

Завданням лікаря є вибір дози, способу й періодичності введення ліки, що забезпечують максимальний терапевтичний ефект при мінімальних побічних явищах. Ціль створення фармакокінетичної моделі – допомогти в рішенні цього завдання.

Модель дозволяє в межах певних припущень знайти зміни концентрації препарату в часі при різних способах його введення в організм, розрахувати оптимальне співвідношення між параметрами введення й виведення препарату для забезпечення необхідного терапевтичного ефекту.

Ціль роботи:

Познайомитися із завданням моделювання кінетики лікарських препаратів в організмі. Навчитися складати найпростіші кінетичні рівняння, що описують фармакокінетичну модель і аналізувати їхні розв'язки.

Література:

1. Антонов В.Ф. і ін. Біофізика. - М.: Владос, 2000.
2. Владимиров Ю.Л. і ін. Біофізика. - М.: Медицина, 1983.
3. Даний методичний посібник.

Підготовка до роботи

Вивчити по рекомендованій літературі наступні питання:

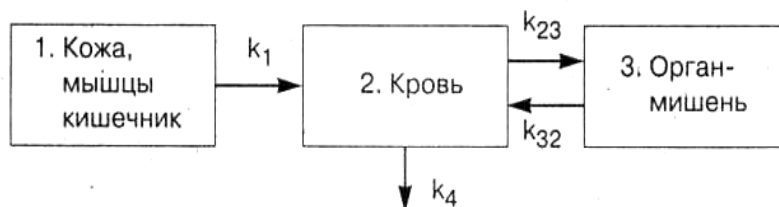
1. Фармакокінетична модель (загальна схема, метод складання рівнянь).
2. Спрощена схема моделі. Складання диференціальних рівнянь, що описують зміну в часі концентрації ліків в крові.
3. Аналіз рішень при різних способах введення ліків.

Теоретичні відомості

При складанні диференціальних рівнянь, що описують кінетику розподілу ліків, використовуються наступні, відомі з фізіології, факти. Концентрація препарату в крові залежить:

- 1) від всмоктування препарату в кровоносне русло (константа усмоктування k_1) при позасудинному введенні;
- 2) від транспорту ліків із крові в орган-мішень і назад;
- 3) від видалення препарату із крові й руйнування, інактивації препарату (константа k_4).

Відповідна схема показана на мал. 5.1.



Малюнок 5.1. – Схема кінетики розподілу ліків

Кожний процес, зображений стрілкою, можна представити у вигляді хімічної реакції першого порядку (швидкість реакції пропорційна концентрації реагуючої речовини)

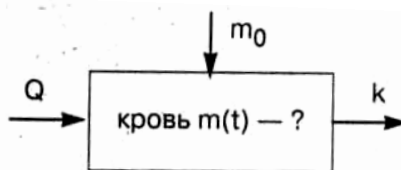
$$\begin{aligned} \frac{dC_1}{dt} &= -k_1 C_1 \\ \frac{dC_2}{dt} &= k_1 C_1 - k_{23} C_2 + k_{32} C_3 - k_4 C_2 \\ \frac{dC_3}{dt} &= k_{23} C_2 - k_{32} C_3, \end{aligned} \quad (1)$$

де C_1 , C_2 , C_3 – концентрації у відповідному блоці моделі.

Рівняння виражають баланс маси лікарської речовини у відповідному блоці моделі. Похідні, що входять у рівнянні, мають сенс зміни концентрації за одиницю часу. Їхня величина природно визначається введеною й виведеною масою речовини за цей час.

Розв'язок цих рівнянь дає залежність концентрації $C_2(t)$. Система рівнянь – система диференціальних рівнянь першого порядку, аналітичне рішення якої важке, вирішити систему можна із застосуванням спеціальних методів і ПК.

Спрощена модель. Розглянемо більше просту модель, у якій передбачимо можливість введення препарату безпосередньо в кров (у вигляді безперервного введення зі швидкістю Q або разового введення у вигляді разової (навантажувальної) дози). Схема моделі показана на мал. 5.2.



Малюнок 5.2. - Схема моделі

(K — константа виведення препарату із крові)

Диференціальне рівняння (кінетичне рівняння) для $m(t)$ запишеться у вигляді:

$$\frac{dm}{dt} = Q - k m \quad (2)$$

де m – маса препарату в крові, $\frac{dm}{dt}$ – швидкість зміни маси препарату.

Для рішення рівняння (2) запишемо у вигляді

$$\frac{dm}{m - \frac{Q}{k}} = -k t ,$$

інтегруючи, маємо загальний розв'язок рівняння (2)

$$\ln\left(m - \frac{Q}{k}\right) = -k t + \ln A.$$

A – постійна інтегрування, що знайдемо з умови введення в момент $t=0$ навантажувальної дози (при $t = 0$ $m = m_0$).

Тоді $A = m_0 - \frac{Q}{k}$ й відповідний частковий розв'язок

$$m - \frac{Q}{k} = \left(m_0 - \frac{Q}{k}\right) e^{-k t} .$$

або

$$m = \frac{Q}{k}(1 - e^{-k t}) + m_0 e^{-k t} .$$

Проаналізуємо рішення для трьох способів введення лікарського препарату (мал. 5.3).

1 спосіб. Однократне введення лікарського препарату (мал. 5.3 а) (це відповідає випадку, коли пацієнтові "зробили укол"), $Q = 0$.

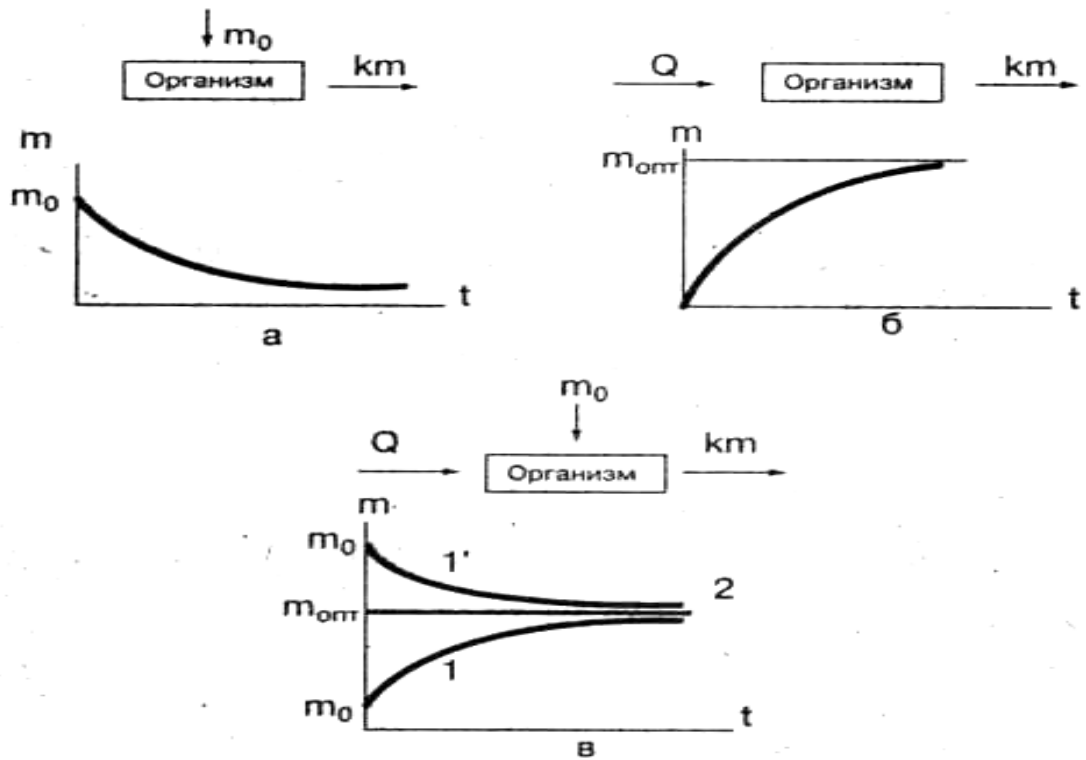
У цьому випадку кінетичне рівняння:

$$\frac{dm}{dt} = -k m .$$

Рішення цього диференціального рівняння з урахуванням початкової умови (при $t=0$ маса $m = m_0$) запишемо у вигляді:

$$m = m_0 e^{-k t} .$$

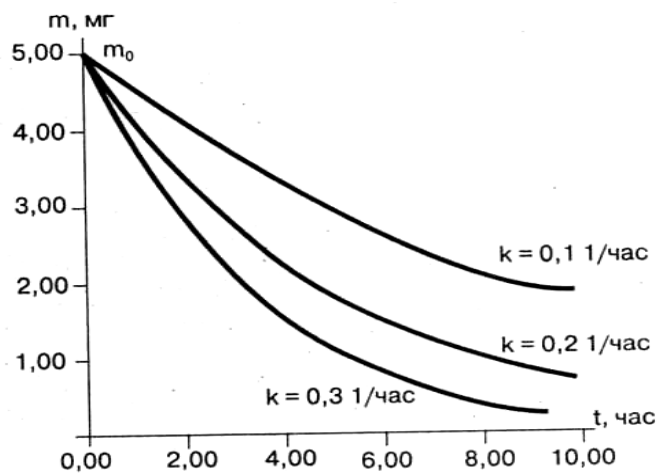
Це рішення легко виходить із розв'язку при $Q = 0$.



Малюнок 5.3. - Фармакокінетичні моделі для різних способів введення лікарського препарату: однократне (а), безперервне (б) і комбіноване (в) і графіки відповідних їм часових залежностей концентрації лікарського препарату в організмі

Приклади графіків при різних константах виведення представлені на мал. 5.4.

	1-ий варіант	2-ий варіант	3-ій варіант
Навантажувальна маса, мг	5	5	5
Швидкість введення, 0	0	0	0
Константа виведення, 0,3	0,3	0,2	0,1



Малюнок 5.4. - Зміна маси ліків в крові при різних k (ін'єкція)

2 спосіб. Безперервне введення препарату з постійною швидкістю (мал. 5.3 б) (це відповідає випадку, коли пацієнтові "поставили крапельницю"), $m_0 = 0$.

У цьому випадку зміна маси лікарського препарату в організмі $\frac{dm}{dt}$ визначається не тільки швидкістю його видалення, але й швидкістю введення Q – кількістю лікарської речовини, що вводиться в організм за одиницю часу:

$$\frac{dm}{dt} = Q - k m.$$

Вирішимо це диференціальне рівняння, з обліком, що при $t=0$ маса $m=0$

$$\int_0^m \frac{dm}{Q - k m} = \int_0^t dt.$$

Введемо нову змінну $U = Q - k m$, $dU = -k dm$, $dm = -\frac{dU}{k}$,

$$\int \frac{dm}{Q - k m} = -\frac{1}{k} \int \frac{dU}{U}.$$

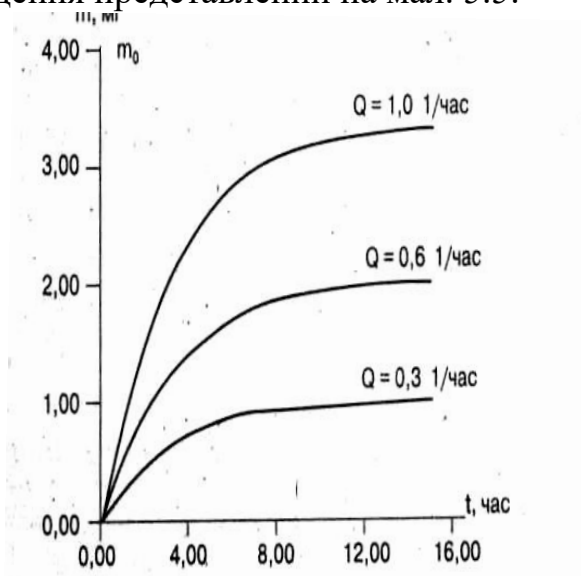
Тоді одержуємо

$$-\frac{1}{k} \ln(Q - k m) \Big|_0^m = t \Big|_0^t$$

і, нарешті,

$$m = \frac{Q}{k} (1 - e^{-k t}).$$

Це рішення легко виходить із (3) при $m_0 = 0$. Приклади графіків при різних швидкостях введення представлений на мал. 5.5.



Малюнок 5.5. - Зміна маси ліків в крові при різних Q (інфузія)

3 спосіб. Сполучення безперервного введення лікарського препарату (2 спосіб) із введенням навантажувальної дози (1 спосіб) (мал. 5.3 в).

При цьому фармакокінетична модель прийме вид (розв'язок (3)):

$$m = \frac{Q}{k} - \left(\frac{Q}{k} - m_0 \right) e^{-kt}.$$

Графік цієї залежності в загальному вигляді представлений на мал.5.3 в, криві 1 і 1'.

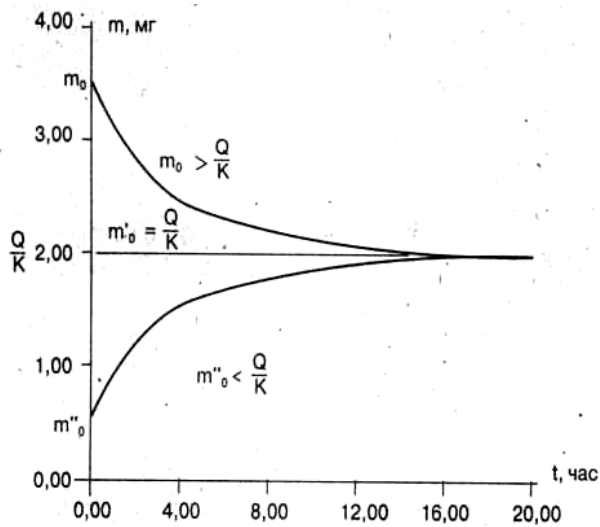
	1-ий варіант	2-ий варіант	3-ій варіант
Навантажувальна маса, мг	0	0	0
Швидкість введення,	0,3	0,6	1
Константа виведення,	0,3	0,3	0,3

Якщо вибрати відповідну швидкість введення ліків $Q = k m_{\text{ном}}$ й навантажувальна доза $m_0 = \frac{Q}{k}$, постійна маса ліків устанавлюються миттєво (пряма лінія (2), мал. 5.3 в). Графіки при різних співвідношеннях Q і m_0 представлені на мал. 5.6.

Виконання роботи

Проаналізуйте зміну маси лікарського препарату в крові при різних способах введення й для різних параметрів m_0 , Q і k .

	1-ий варіант	2-ий варіант	3-ій варіант
Навантажувальна маса, мг	2	3,5	0.5
Швидкість введення, мг/годину	0,6	0,6	0,6
Константа виведення, 1/годину	0,3	0,3	0,3



Малюнок 5.6. – Сполучення інфузії й ін'єкції при різних співвідношеннях m_0, Q, k

Для цього:

1. Запишіть закон зміни $m(t)$ для заданих параметрів.
2. Побудуйте серії графіків $m(t)$.
3. Оцініть із графіків характерні величини:

а) час $T_{0,5}$, коли маса препарату в крові зменшиться в 2 рази в порівнянні з первісною при 1-ому способі введення. Порівняйте з теоретичним значенням

$$T_{0,5} = \frac{\ln 2}{k}.$$

б) час $T_{0,9}$, коли $m = 0,9 m_{cm}$ ($m = 0,9$) $\frac{Q}{k}$ при 2-ому способі введення ліків.

Порівняйте з теоретичним значенням

$$T_{0,9} = \frac{\ln 10}{k}.$$

4. Розрахуйте параметри m_0 й Q для того, щоб при заданому $K = 0,2 \text{ час}^{-1}$ відразу встановлювалася б оптимальна маса ліків у крові при 3-ому способі введення ліків, якщо:

1) $m_{opt} = 2 \text{ мг},$

$$(m_{opt} = \frac{Q}{k}).$$

2) $m_{opt} = 4 \text{ мг},$

3) $m_{opt} = 6 \text{ мг},$

Побудуйте графіки.

5. Оцініть в скільки разів повинна медсестра зменшити просвіт у крапельниці (при 2-ому способі введення ліків), щоб зменшити оптимальну масу лікарського препарату в крові з 5 мг до 1 мг при незмінному $K=0,2$

година⁻¹.

Побудуйте графіки для цих двох випадків.

Завдання 1. Проаналізуйте зміну $m(t)$ при 1 способі введення ліків - "ін'єкція" (укол):

Параметри	m_0 , мг	Q , мг/година	∂_0 , 1/година	Закон зміни $m(t)$
1 система	3	0	0,2	
2 система	3	0	0,1	
3 система	3	0	0,05	

Завдання 2. Проаналізуйте зміну $m(t)$ при 2 способі введення ліків - "інфузія" (крапельниця):

Параметри	m_0 , мг	Q , мг/година	∂_0 , 1/година	Закон зміни $m(t)$
1 система	0	1,2	0,2	
2 система	0	0,8	0,2	
3 система	0	0,4	0,2	

Завдання 3. Проаналізуйте зміну $m(t)$ при 3 способі введення ліків - "ін'єкція + інфузія" (укол + крапельниця):

Параметри	m_0 , мг	Q , мг/година	∂_0 , 1/година	Закон зміни $m(t)$
1 система	4,5	0,6	0,2	
2 система	1,5	0,6	0,2	
3 система	3	0,6	0,2	