

**МАКСИМАЛДУУ КОНЦЕНТРАЦИЯ ЧОҢДУГУНА ЖЕТҮҮ УБАКТЫСЫНЫН
КЛИНИКАЛЫК ЖАНА ПРАКТИКАЛЫК МААНИСИ**

Изилдөөнүн предмети болуп клиникалык фармакокинетиканын негизги көрсөткүчтөрүнүн бири болгон препараттын кандын плазмасындагы максималдуу концентрация чоңдугуна жетүү убактысы эсептелет. Изилдөөнүн максаты - максималдуу концентрация чоңдугуна жетүү убактысы препараттын кандын плазмасындагы эң максималдуу концентрациясына жеткен чоңдугунун убактысын так көрсөткөндөн сырткары, адамдын организминде препараттын кандын плазмасында таасир берүүчү башка маанилүү касиеттерин аныктай алыш-албасын аныктоо. Изилдөөнүн методу болуп препараттын кандын плазмасындагы максималдуу концентрация чоңдугуна жетүү убактысын илимий анализдөө болуп эсептелет. Жыйынтыгында препараттын кандын плазмасындагы максималдуу концентрация чоңдугуна жетүү убактысы, препараттын кандын плазмасындагы эң максималдуу концентрациясына жеткен чоңдугунун убактысын так көрсөткөндөн сырткары, адамдын организминде препараттын таасир беришинин баишталган учурун болжол менен көрсөтөт. Ушул изилдөөнүн өзгөчөлүгү болуп, препараттын кандын плазмасындагы максималдуу концентрация чоңдугуна жетүү убактысы, адамдын организминде препараттын таасир беришинин баишталган учурун болжол менен көрсөткөнүн биринчи жолу аныктайт. Изилдөөнүн практикалык мааниси - препараттын кандын плазмасындагы максималдуу концентрация чоңдугуна жетүү убактысы гана адамдын организминде препараттын таасир беришинин баишталган учурун болжол менен көрсөткөнүн аныктаганында. Препараттын организмге дарылоо таасири баишталган учурду аныктоочу башка жолдору, ыкмалары жок, бул факторду практикада колдонууга көрсөтүлүүдө. Препараттын организмге дарылоо таасиринин баишталган учурун аныктоонун зор клиникалык жана практикалык мааниси бар.

***Негизги сөздөр:** клиникалык фармакокинетика; максималдуу концентрация чоңдугуна жетүү убактысы; максималдуу концентрация чоңдугу; тең салмактуулук концентрациясы.*

**КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВРЕМЕНИ НАСТУПЛЕНИЯ
ВЕЛИЧИНЫ МАКСИМАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ**

Предметом исследования является один из основных показателей клинической фармакокинетики время наступления величины максимальной концентрации препарата в плазме крови. Цель исследования - выявить, что время наступления величины максимальной концентрации кроме того, что, точно указывая времени максимального насыщения концентрации препарата в плазме крови, не определить ли еще другие важные свойства препарата в плазме крови, оказываемый на организм человека. Методом исследования является научные методы анализа времени наступления величины максимальной концентрации препарата в плазме крови. Исходя из вывода - время наступления величины максимальной концентрации препарата в плазме крови, точно указывая времени максимального насыщения концентрации препарата в плазме крови, оно еще указывает приблизительное начало действия препарата на организм человека. Особенность данного исследования заключается в том, что впервые выявляется - время наступления величины максимальной концентрации препарата в плазме крови, определяет приблизительное начало действия препарата на организм человека. Практическая значимость исследования - только время наступления величины максимальной концентрации препарата в плазме крови может определить приблизительное начало лечебного действия препарата на организм. Нет других путей, способов определить начало лечебного действия препарата на организм. Рекомендуются использовать этот фактор на практике. Определение начало лечебного действия препарата имеет важное клиническое и практическое значение.

***Ключевые слова:** клиническая фармакокинетика; время наступления величины максимальной концентрации; величина максимальной концентрации; равновесная концентрация.*

**CLINICAL AND PRACTICAL MATTER OF THE TIME OF OCCURRENCE OF THE
MAXIMUM CONCENTRATION VALUE**

The subject of this study is the time of occurrence of the maximum concentration of a drug in the blood

plasma, which is one of the main clinical pharmacokinetic parameters. The purpose of the study is to determine whether the time of occurrence of the maximum concentration, in addition to accurately indicating the time of maximum concentration saturation of the drug in the blood plasma, can also identify other important properties of the drug in the blood plasma that affect the human body. The research method is scientific methods for analyzing the time of occurrence of the maximum concentration of the drug in the blood plasma. The conclusion is - that the time of occurrence of the maximum concentration of the drug in the blood plasma, in addition to accurately indicating the time of maximum concentration saturation of the drug in the blood plasma, also indicates the approximate onset of the drug's action on the human body. The novelty of this study lies in the fact that for the first time it is established that the time of occurrence of the maximum concentration of the drug in the blood plasma is not only a pharmacokinetic parameter, but also has a pharmacodynamic effect on the human body. The practical significance of the study is that only the time of occurrence of the maximum concentration of the drug in the blood plasma can determine the approximate start of the therapeutic effect of the drug on the body. There are no other ways to determine the start of the therapeutic effect of the drug on the body. I recommend using this factor in practice. Determining the start of the therapeutic effect of the drug has important clinical and practical significance.

Keywords: clinical pharmacokinetics; time of onset of the maximum concentration; maximum saturation of the concentration; equilibrium concentration.

Время наступления величины максимальной концентрации препарата в плазме крови является одним из восьми показателей клинической фармакокинетики. Эти показатели отражают суть понимания предмета клинической фармакологии. На сегодняшний день их восемь, ни меньше, ни больше. Они не могут заменить друг друга, либо каждый из этих показателей дает персональную характеристику фармакокинетики препарата от момента поступления в организм до выхода из нее. Время наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) – это время для достижения величины максимальной концентрации (C_{max}) препарата в плазме крови. То есть, время наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) точно может указывать время наступления максимальной концентрации препарата в плазме крови. А какое имеет клиническое и практическое значение этот показатель? Рассматривается, как характеризуют этот показатель ученые клинические фармакологи.

Вот как описывает В.Г. Кукес **“Максимальная концентрация (C_{max}) и время наступления максимальной концентрации (T_{max})**. При поступлении ЛС (лекарственное средство) в системный кровоток (в случае внесосудистого введения), его концентрация постепенно возрастает, достигая значения (C_{max}) в момент (T_{max}), а затем начинает снижаться” [1].

Здесь описывается увеличение концентрации препарата до максимума по времени и дальнейшее снижение концентрации препарата. Во-первых, рассматривается две показатели клинической фармакокинетики в совокупности, время наступления величины максимальной концентрации (T_{max}), как бы дополняет показателя величины максимальной концентрации (C_{max}). А сам показатель времени наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) как будто не имеет клинического, практического значения.

В дальнейшем в учебнике В.Г. Кукеса, он дает характеристику “Время наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) служит для прогнозирования времени развития максимального фармакологического эффекта ЛС” [1]. То есть, время наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) служит для определения времени, при котором концентрация препарата достигает в плазме крови своего максимума и соответственно развития максимального фармакологического эффекта от препарата.

Или в другом учебнике для ВУЗов “Клиническая фармакология и фармакотерапия” В.Г. Кукес описывает: “Время наступления максимальной концентрации (T_{max}) часто (но не всегда) совпадает с максимумом фармакологического действия ЛС при однократном назначении” [5]. В руководстве по клинической фармакокинетики, также описывается: “Время наступления максимальной концентрации (T_{max}) ч мин, служит для прогнозирования времени, через которое развивается максимальный фармакологический эффект ЛС” [2]. Верно, время наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) точно указывает время, при котором развивается максимальная терапевтическая концентрация ЛС, то есть, точно

указывает время наступления C_{max} .

Оксфордские ученые во главе с Грехам-Смит пишут; “пик концентрации (C_{max}); время, затраченное на достижение пика (T_{max}); (C_{max}) и (T_{max}) являются критериями уровня доступности, а общая AUC – критерий степени доступности” [3]. Тут авторы снова рассматривают два параметра клинической фармакокинетики в совокупности. Время наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) показывает время, затраченное на достижение пика концентрации препарата в плазме крови. И одновременно время наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) и величина максимальной концентрации (C_{max}) вместе показывают уровень доступности, то есть максимальную концентрацию препарата в плазме крови. Было бы замечательно рассматривать каждый показатель в отдельности, практическое значение каждого показателя в отдельности, в частности для времени наступления величины максимальной концентрации (T_{max}).

Если рассмотрим графическое изображение введения препарата в организм от момента поступления в организм до полного выхода из нее, то увидим следующую картину. В основном, насыщение препарата до максимального значения, то есть, до C_{max} графически проходит по круто восходящей линии, и занимает сравнительно небольшое время. В максимальной концентрации препарат держится ненадолго, и постепенно начинает уменьшаться концентрация препарата в плазме крови. Было бы идеально взять за лечебную дозу величину максимальной концентрации (C_{max}), то есть пик концентрации препарата в плазме крови. Но проблема в том, что концентрация препарата в своем пике держится ненадолго, в дальнейшем она быстро начинает снижаться, и поддерживать все время эту пиковую дозу не выгодно. Чтобы поддерживать максимальную концентрацию препарата в плазме крови, пациенту надо будет очень часто принимать препарат, это не очень удобно для пациента, да и при этом может идти нагрузка на органы и ткани организма. После пика концентрации препарата в плазме крови быстро начинается снижение в концентрации и наступит время, когда в определенной концентрации препарат держится сравнительно долгое время в пределах этой концентрации. На этом промежутке концентрация препарата в плазме крови между максимальными и минимальными значениями концентраций препарата держится дольше, чем при других случаях. Это промежуток называется равновесной концентрацией (C_{ss}). Это тот самый случай, когда концентрация препарата держится в пределах одного значения сравнительно долгое время. И это самое удобное время, когда можно взять равновесную концентрацию (C_{ss}) за лечебную дозу. Равновесная концентрация (C_{ss}) — это и есть лечебная доза.

“Равновесная концентрация ЛС имеет большое практическое значение, она обеспечивает постоянство фармакологического эффекта ЛС” [4].

Как уже многократно утверждалось, что при равновесной концентрации (C_{ss}) наступает клинический, то есть лечебный эффект на организм от препарата. А на какой участок приходится начало наступления клинического эффекта, мы не знаем. Для этого нам необходимо анализировать фармакокинетическую кривую введения препарата в наш организм. Давайте рассмотрим схематическую фармакокинетическую кривую препарата при введении внутрь, указанный на рисунке 1.

На рисунке 1 концентрация препаратов в плазме крови обозначена в мг/мл, для удобства показано максимальная доза насыщения введенного препарата в организм – 60 мг, это и есть величина максимальной концентрации (C_{max}). Если обозначить эту дозу препарата 60 мг в мг/мл, получилось бы 0,012 мг/мл при расчете объема циркулирующей крови в организме 5 литров. Это будет немного неудобно, поэтому для наглядности удобно рассчитывать по дозе использованного препарата.

На первый взгляд кажется, что лечебный эффект начнется с наступлением равновесной концентрации (C_{ss}). В своем учебнике по клинической фармакологии В.Г. Кукес, также пишет: “При равновесной концентрации развивается полный клинический эффект ЛС” [1].

Но эта лечебная доза в крови обеспечивается уже внутри времени наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) препарата в плазме крови, перед наступлением величины максимальной концентрации (C_{max}) препарата в плазме крови. Поэтому фактическое начало

лечебного действия препарата приходится внутри периода времени наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) препарата в плазме крови, а не к началу параметра равновесной концентрации (C_{ss}).

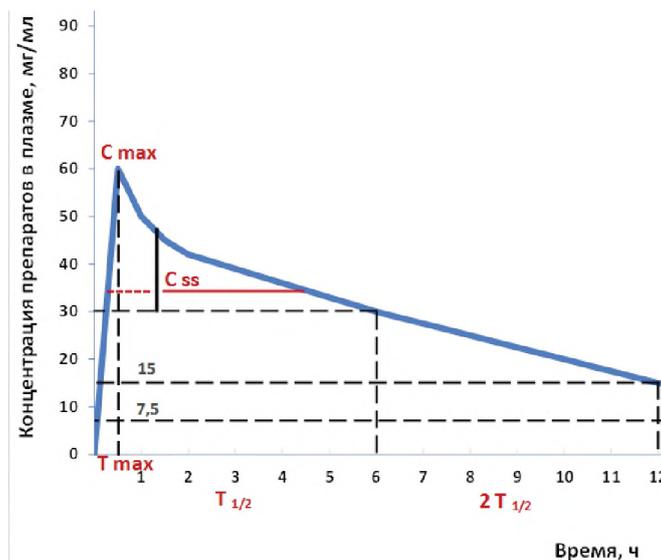


Рисунок 1 - Схематическая фармакокинетическая кривая препарата при введении внутрь:

T_{max} - время наступления величины максимальной концентрации; C_{max} - величина максимальной концентрации; C_{ss} - равновесная концентрация; $T_{1/2}$ – период полувыведения.

Начало действия препарата имеет огромное клиническое и практическое значение. Время наступления величины максимальной концентрации (T_{max}), точно указывая время величины максимальной концентрации (C_{max}), что не имеет практического значения, она косвенно указывает приблизительное начало лечебного действия препарата, поскольку по уровню равновесной концентрации (C_{ss}) начинается лечебное действие препарата. Фактически уровень равновесной концентрации препарата (C_{ss}) обеспечивается уже внутри времени наступления величины максимальной концентрации (T_{max}), далее концентрация препарата повышаясь, доходит до своего пика, до величины максимальной концентрации (C_{max}) и постепенно снижается до равновесной концентрации (C_{ss}), и держится концентрация ЛС на определенно долгое время на этом уровне. Как указано на (рисунке 1), равновесная концентрация препарата (C_{ss}) обозначена сплошной красной линией, а начало обеспечения этой концентрации препарата обозначена пунктирной красной линией. Начало обеспечения этой равновесной концентрации приходится внутри периода времени наступления величины максимальной концентрации (T_{max}). Получается, что фактическое начало лечебного действия препарата приходится к внутри периода времени наступления величины максимальной концентрации (T_{max}), а не в период равновесной концентрации препарата (C_{ss}). Только так, с помощью времени наступления величины максимальной концентрации (T_{max}), приблизительно можно знать начало лечебного действия препарата. Точное время начала действия препарата определить невозможно. Для разных препаратов кривая концентраций препаратов в крови, кривая концентраций препаратов в крови по времени разная, и определить точку начала действия для всех препаратов не представляется возможным. Таким образом, показатель времени наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) определяет приблизительное начало действия препарата.

По сравнению с другими параметрами фармакокинетики, время наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) препарата в плазме крови занимает небольшое время. Этого можно легко определить на (рисунке 1), где время наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) препарата в плазме крови составляет 30 минут, а время полувыведения составляет 6 часов. На примере период полувыведения препарата нитроглицерина при приеме

внутри составляет 4 часа, а при приеме под язык – 20 минут, а действие нитроглицерина начинается через 2-3 минуты. И начало действия нитроглицерина приходится к внутри периоду времени наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) препарата в плазме крови. Разные лекарственные формы с того же нитроглицерина (таблетки, капсулы, спиртовые растворы, аэрозоли, пластыри, пролонгированные таблетки) дают разные показатели фармакокинетики.

Вот какие характеристики дают препаратам нитроглицерина, нитраты длительного действия про нитросорбид и изосорбида мононитрата пишут “При приеме внутрь действие наступает примерно через 30 мин и продолжается 1-4ч” [6].

А вот такие характеристики дают в том же учебнике препаратам нитроглицерина с пролонгированным действием: “Одним из таких препаратов является сустак – нитроглицерин в виде постепенно растворяющихся таблеток, которые принимают внутрь. Действие начинается через 10-15 мин и сохраняется в течение нескольких часов (около 4ч)” [6].

По поводу другого препарата нитроглицерина дается другое цифровое значение: “Более продолжителен эффект нитронга (до 7-8ч)” [6].

Теперь, если рассмотреть данные времени наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) препарата в плазме крови нитроглицерина от разных производителей, то будет совершенно ясно, что они не будут совпадать. Хотя у всех этих препаратов нитроглицерина есть свое время наступления величины максимальной концентрации (T_{max}). И начало лечебного действия – уровень равновесной концентрации препарата (C_{ss}) препарата в плазме крови в большинстве случаев обеспечивается примерно в третьей декаде времени наступления величины максимальной концентрации (T_{max}).

Начало лечебного действия препарата имеет важное клиническое и практическое значение. К примеру, у пациента начались приступы стенокардии, если класть под язык нитроглицерин, то удастся купировать приступ. Как уже известно, при приеме под язык, нитроглицерин начинает свое действие через 2-3 минуты. А если приписать принять нифедипин, эффект наступил бы через 15-20 минут, за это время у пациента возможно развивался бы инфаркт миокарда.

Прямых путей определить начало лечебного действия препарата на организм нет. Альтернативных или других путей определить начало действия препарата на организм тоже нет. Но приблизительное начало лечебного действия препарата нам определяет только время наступления величины максимальной концентрации (T_{max}). Этим и бесценен этот показатель времени наступления величины максимальной концентрации (T_{max}).

Выводы:

1. Определено, что время наступления величины максимальной концентрации (T_{max}) указывает приблизительное начало лечебного действия препарата, в связи с чем он бесценен;
2. Выявлено, что определение времени начала лечебного действия препарата имеет очень важное клиническое и практическое значение, и нет другого пути, способа, в котором можно было бы узнать начало действия препарата.

Список литературы:

1. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология [Текст] / В.Г. Кукес. – М.: Геотар–Медиа, 2006. – 944 с.
2. Кукес, В.Г. Клиническая фармакокинетика [Текст]: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / В.Г. Кукес. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 432 с.
3. Грехам-Смит, Д.Г. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии [Текст] / Д.Г. Грехам-Смит, Дж.К. Аронсон. – М.: Медицина, 2000. – 744 с.
4. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия [Текст] / В.Г. Кукес. – М.: Геотар–Медиа, 2012. – 830 с.
5. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия [Текст] / В.Г. Кукес. – М.: ГЕОТАР–Медиа, 2020. – 880 с.
6. Харкевич, Д.А. Фармакология [Текст] / Д.А. Харкевич. – М.: ГЕОТАР–Медиа, 2017. – 760 с.

DOI:10.54834/16945220_2023_1_55

Поступила в редакцию 18.01.2023 г.