

УДК: 61.615.033

Бурканов А.Э.

соискатель Ошского государственного университета, Кыргызская Республика

## ТЕҢ САЛМАКТУУЛУК КОНЦЕНТРАЦИЯСЫНЫН КЛИНИКАЛЫК ЖАНА ПРАКТИКАЛЫК МААНИСИ

Изилдөөнүн предмети болуп клиникалык фармакокинетиканын негизги сегиз көрсөткүчтөрүнүн бири болгон кандын плазмасындагы тең салмактуулук концентрациясы эсептелет. Клиникалык фармакокинетиканын сегиз көрсөткүчтөрү жалпысынан клиникалык фармакодинамиканын – препараттын таасир берүү механизминин теоретикалык негиздерин түшүндүрүп берет. Изилдөөнүн максаты болуп тең салмактуулук концентрациясы препараттын организмге толук клиникалык эффект берүүсүнөн сырткары дагы эмнелерди бере алышын анализдеп, изилдеп, табуу болуп эсептелет. Изилдөөдө препараттын кандын плазмасындагы тең салмактуулук концентрациясын илимий анализдөө методу колдонулду. Негизинен алганда тең салмактуулук концентрациясы клиникалык фармакодинамиканын характеристикаларын чагылдырып берет. Препараттын кандын плазмасындагы тең салмактуулук концентрациясын илимий анализ жасап, изилдөөдөн алынган жыйынтыгында препараттан эмнени күтүүгө болсо, ошону берет – препараттын организмге берүү дозасын, таасиринин созулушун жана канча жолу берилишин аныктап берет. Ушул изилдөөнүн өзгөчөлүгү - препараттын организмге берүү дозасын, таасиринин созулушун жана канча жолу берилишин тең салмактуулук концентрациясы аныктап берет. Изилдөөнүн практикалык маанисин ашыкча баалоо кыйын, препараттан эмнени күтсө, ошону берет – препараттын организмге берүү дозасын, таасиринин созулушун жана канча жолу берилишин аныктап берет. Бул факторду эсепке алыш керек, себеби конкреттүү патологияны дарылоодо препараттын организмге берүү дозасын, таасиринин созулушун жана канча жолу берилүүсүн билүү керек, аны болсо тең салмактуулук концентрациясы аныктап берет.

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

## КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАВНОВЕСНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ

Предметом исследования является равновесная концентрация препарата в плазме крови, одной из восьми основных показателей клинической фармакокинетики. Все восемь показатели клинической фармакокинетики в совокупности объясняют теоретические основы клинической фармакодинамики – механизма действия препарата. Целью исследования является анализировать, изучить, выявить, что еще может дать равновесная концентрация, кроме известного о полном наступлении клинического эффекта препарата на организм. В исследовании использовался научный метод анализа равновесной концентрации препарата в плазме крови. Равновесная концентрация препарата в плазме крови по сути отражает характеристики клинической фармакодинамики. Полученные результаты научного анализа и изучения равновесной концентрации препарата в плазме крови дает ожидаемый результат от препарата – она определяет дозу, длительность действия и кратность введения препарата на организм. Особенность исследования – впервые выявлено, что дозу, длительность действия и кратность введения препарата на организм определяет равновесная концентрация. Практическую значимость изучения равновесной концентрации трудно переоценить, дает то, что ожидается от препарата - определяет дозу, длительность действия и кратность введения препарата на организм. Этот фактор надо учитывать на то, что в лечении конкретной патологии нужно знать дозу, длительность действия препарата и кратность введения препарата в организм, а их определяет равновесная концентрация.

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

## CLINICAL AND PRACTICAL SIGNIFICANCE OF EQUILIBRIUM CONCENTRATION

The subject of this study is the equilibrium concentration of a drug in the blood plasma, one of the eight main clinical pharmacokinetic parameters. All eight clinical pharmacokinetic parameters together explain the

*theoretical foundations of clinical pharmacodynamics, which is the mechanism of action of a drug. The aim of the study is to analyze, study, and determine what else the equilibrium concentration can give us in addition to the known full onset of the drug's clinical effect on the body. In the study, I used the scientific method of analyzing the equilibrium concentration of the drug in the blood plasma. The equilibrium concentration of the drug in the blood plasma essentially reflects the characteristics of clinical pharmacodynamics. The results of the scientific analysis and study of the equilibrium concentration of the drug in the blood plasma give us what we want from the drug – it determines the dosage, duration of action, and frequency of drug administration to the body. The novelty of the study is that for the first time it has been found that the equilibrium concentration determines the dose, duration of action, and frequency of administration of the drug to the body. The practical significance of studying equilibrium concentration cannot be overestimated, it gives us what we want from the drug – it determines the dose, duration of action, and frequency of administration of the drug to the body. This factor should be taken into account that in the treatment of a specific pathology, we need to know the dose, duration of action of the drug, and frequency of administration of the drug to the body, which is determined by the equilibrium concentration.*

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

Равновесная концентрация препарата в плазме крови относится к области клинической фармакологии – основным параметрам клинической фармакокинетики, общей части, фундаментальной части клинической фармакологии.

Равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) – состояние, при котором количество поступающих и выводящихся ЛС (лекарственные средства) в плазме крови приравнивается, и концентрация препарата в организме держится примерно на одном и том же уровне на определенно долгое время в плазме крови.

В.Г. Кукес описывает: “Равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) – состояние, характеризующееся одинаковой скоростью поступления и выведения ЛС. В результате концентрация ЛС колеблется в пределах одной средней величины между максимальными и минимальными значениями” [1].

При равновесной концентрации препарат оказывает свое действие и у этого действия есть верхние и нижние пределы, при котором препарат оказывает на организм подобное действие. “Именно при установлении равновесной концентрации проявляется клинический эффект препарата” [1]. В другом источнике равновесная концентрация интерпретируется: “Именно при установлении стационарной концентрации в полном объеме проявляется клинический эффект препарата” [6].

Другой источник, также склоняется к тому, что “При равновесной концентрации развивается полный клинический эффект ЛС” [2].

Конечно, при любой концентрации внутри терапевтического диапазона препарат оказывает какое-то действие, но только при равновесной концентрации уровень концентрации препарата держится дольше, чем при других параметрах клинической фармакокинетики и оказывает какое-либо действие на организм (микроорганизм, например инфекционные болезни). И этот эффект используется в лечении определенной патологии.

“Равновесная (или стационарная) концентрация ( $C_{ss}$ ) – концентрация, достигнутая при состоянии, когда в каждом интервале между приемом очередных доз количество всасываемого ЛС равно количеству элиминируемого [т.е. при стационарном (steady state) или равновесном состоянии]” [2].

Равновесная концентрация или же стационарная концентрация – это состояние, промежуток времени, при котором сравнительно долгое по времени концентрация препарата держится на одном и том же уровне.

“Концентрация ЛС увеличивается до тех пор, пока не будет достигнуто равновесие между поступлением препарата и скоростью его элиминации. Такое состояние (поступление препарата в организм равно его элиминации) называют равновесным” [3].

Концентрация препарата в фармакокинетической кривой возрастает по круто восходящей линии, в дальнейшем достигает до уровня равновесной концентрации и еще повышается до тех пор, пока не дойдет до своего пика, то есть до величины максимальной концентрации. Было бы идеально взять величину максимальной концентрации за лечебную дозу. Беда в том,

что величина максимальной концентрации препарата в плазме крови держится на этом уровне на очень короткий срок. Максимальная концентрация препарата в плазме крови держится ненадолго и затем быстро начинает снижаться до равновесной концентрации, и держится в пределах этой концентрации сравнительно долго, намного дольше, чем при других случаях.

О том, что равновесная концентрация обеспечивает действие препарата дольше, описывается: “Равновесная концентрация ЛС имеет большое практическое значение, так как она обеспечивает постоянство фармакологического эффекта ЛС” [3]. “Равновесная концентрация ЛС имеет большое практическое значение, она обеспечивает постоянство фармакологического эффекта ЛС” [4].

Как уже выше упомянули, удобнее всего взять за лечебную дозу именно равновесную концентрацию. Как и при другой концентрации, при равновесной концентрации препарат дает определенное действие на что-либо и это действие не зависит от организма, желаний, препарат просто оказывает свое действие на организм (микроорганизм). И это действие препарата на организм (микроорганизм), можно использовать для лечения определенных патологий. По своей закономерности препарат оказывает какое-либо действие на организм (микроорганизм), и используется лечебный эффект для разрешения определенных патологий.

Поскольку при равновесной концентрации концентрация препарата в плазме крови держится дольше, чем при других показателях, а соответственно действие препарата при равновесной концентрации продлевается дольше, чем когда-либо. В связи с этим можно взять равновесную концентрацию за лечебную дозу и использовать для лечения определенных патологий.

“Известно, что при введении постоянной поддерживающей дозы препарата при одинаковом интервале дозирования в среднем через 4-5  $t_{1/2}$  в плазме крови создается его равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) - состояние, характеризующееся одинаковой скоростью поступления и выведения ксенобиотика; при этом концентрация препарата колеблется в пределах одной средней величины между минимальными и максимальными значениями” [5].

Тут имеется в виду, что есть статистические данные, что за два периода полувыведения выводится 75% препарат из организма, за три периода – 87,5%, за четыре периода – 93,8%, за пять периода – 96,9%. Если назначать препарат за каждый период полувыведения, то оставшаяся доза от предыдущего приема наслаиваясь с каждым разом, в 4-5х приемах достигает более стационарного равновесия. Последующие приемы препарата также с наименьшими колебаниями остается в пределах концентраций, достигнутые между 4-5ми приемами препарата. После 5го и дальнейших приемах препарата остаток от предыдущих доз становится ничтожным. Соответственно, прибавление остатка к введенной дозе будет ничтожной и практически не изменяется доза препарата, достигнутые в 4-5х приемах. То есть, в 4-5х приемах при регулярном повторном введении препарата концентрация препарата наслаиваясь с предыдущими дозами, увеличивается почти в два раза, но никогда концентрация препарата не превышает больше, чем в два раза. Получается, при регулярном приеме препарата после 4-5го приема концентрация препарата держится примерно на одном уровне, соответственно, равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) также держится почти двухкратно повышенном, но стабильном уровне.

“Если ЛС вводят в постоянной дозе через фиксированные интервалы времени, меньшие, чем время элиминации препарата, то его концентрация в крови возрастает, а затем наступает период, когда в каждом интервале между приёмом очередных доз ЛС количество всасываемого препарата равно количеству элиминируемого. Это состояние называется «стационарное», или *Steady state*, а концентрация, достигнутая при этом, — «стационарная» (реже — «равновесная»), —  $C_{ss}$ ” [7].

“В результате концентрация ЛС колеблется в пределах средней величины с определёнными максимальными ( $C_{ssmax}$ ) и минимальными значениями ( $C_{ssmin}$ ) концентрации препарата” [7].

“Концентрация ЛС увеличивается до тех пор, пока не будет достигнуто равновесие между поступлением препарата и скоростью его элиминации. Такое состояние (поступление препарата в организм равно его элиминации) называют равновесным. При назначении

препарата в виде отдельных доз колебания концентрации сохраняются и при равновесном состоянии, но средняя концентрация остается неизменной” [8].

Однократное, или постоянное периодическое назначение препарата и наблюдение по фармакокинетической кривой дает нам одинаковые результаты; наблюдаем максимальные и минимальные равновесные состояния, и между ними, в середине остается неизменном виде равновесная концентрация. При равновесной концентрации ( $C_{ss}$ ) фармакокинетическая кривая ведет себя не как прямая линия, а как прямолинейно пологая. Равновесную концентрацию ( $C_{ss}$ ) условно можно принимать как прямолинейную линию между максимальными и минимальными значениями концентраций препарата в плазме крови вокруг равновесной концентрации ( $C_{ss}$ ).

“При устойчивом состоянии количество выведенного из организма препарата в интервале после одного дозирования равно количеству препарата, поступившего в организм” [9].

“Так или иначе, средняя концентрация лекарственного средства в стационарном состоянии должна находиться в пределах терапевтического диапазона” [10].

Если равновесная концентрация находится выше уровня терапевтического диапазона, то можно ожидать токсический эффект от препарата.

“В большинство случаев лекарственное средство вводят дробно или в виде инфузии так, чтобы стационарная концентрация находилась в пределах терапевтического диапазона. В стационарном состоянии скорость поступления препарата равна скорости его элиминации” [10].

Даже если вводим большие дозы препарата, вряд ли величина максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) препарата зашкаливается бы за верхней границей терапевтического диапазона, ну разве что, если терапевтический диапазон не узкий. “Равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) – состояние, характеризующейся одинаковой скоростью поступления и выведения ЛС” [1].

“На практике равновесную концентрацию ЛС можно вычислить по его содержанию в крови после однократного введения:

$$C_{ss} = F * D / Kel * VD * t,$$

где  $C_{ss}$  - равновесная концентрация;  $F$  – биодоступность;  $D$  – введенная доза ЛС;  $Kel$  - константа элиминации;  $VD$  – объем распределения;  $t$  – интервал времени между приемами препаратов” [1].

При этом показателе концентрация препарата держится на одном уровне по времени дольше, чем при других случаях. Это создает возможность взять этот показатель за лечебную дозу, поскольку концентрация препарата держится примерно на одном уровне дольше. Соответственно, чтобы поддерживать эту концентрацию, кратность введения препарата в организм будет реже, чем при других показателях клинической фармакокинетики. Ведь только при равновесной концентрации доза препарата держится в пределах одной концентрации в плазме крови дольше всех. И в этой концентрации препарат оказывает какой-то терапевтический эффект, и этот эффект мы используем для определенных, нужных патологий. То есть, не по нашему желанию препарат оказывает какое-то действие, а сам препарат оказывает свое специфическое действие на наш организм. И мы это специфическое действие препарата используем в нужных случаях, при определенных заболеваниях.

Да и для организма поддерживать дозу препарата удобнее при равновесной концентрации ( $C_{ss}$ ). Во-первых, чем реже назначается препарат, тем меньше идет нагрузка на органы-мишени. Во-вторых, да и пациенту удобнее и комфортнее реже принимать препарат. Да и собственно, легче и удобнее выполнять процедуры и медицинскому персоналу. Равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) – это тот показатель, по большому счету ради чего мы изучаем эти восемь показателей клинической фармакокинетики. Потому что он дает нам два важнейших результатов – дозу и длительность лечебного действия препарата на организм. Если клиническая фармакодинамика изучает действие препарата на организм, то равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) определяет дозу и длительность лечебного действия этого же препарата на организм. Длительность, или продолжительность равновесной концентрации препарата в плазме крови на определенно долгое время дает нам возможность определить кратность введения препарата.

Допустим, мы дали пациенту от давления гипотензивный препарат, и наблюдаем

через определенное время снижение давления, это фармакологический эффект, то есть фармакодинамика препарата. Но насколько снизится, и на какой срок снизиться это давление – определяет ни фармакодинамика, не кто-либо, а только показатель равновесной концентрации ( $C_{ss}$ ) препарата в плазме крови. Получается, что обратной стороной медали клинической фармакодинамики является равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ). Равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) определяет характеристики фармакодинамики.

Таким образом, равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) – это тот показатель, собственно дающий нам то, чего ждем от препарата – дозу и кратность введения препарата. Можно было бы называть этот показатель коэффициентом полезного действия (КПД) препарата. Чем дольше держится концентрация препарата в крови, тем дольше он оказывает свое лечебное действие, соответственно, увеличивается коэффициент полезного действия (КПД) препарата. Как уже упомянули выше, концентрация препарата дольше всех держится в плазме крови именно при равновесной концентрации ( $C_{ss}$ ).

Здесь, на рисунке 1 величина максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) препарата в плазме крови составляет 60мг, если ее переводить в мг/мл, то получим цифру 0,012мг/мл при расчете объема циркулирующей крови в организме 5литров. Но проще и удобно использовать концентрацию препарата в плазме крови в миллиграммах.

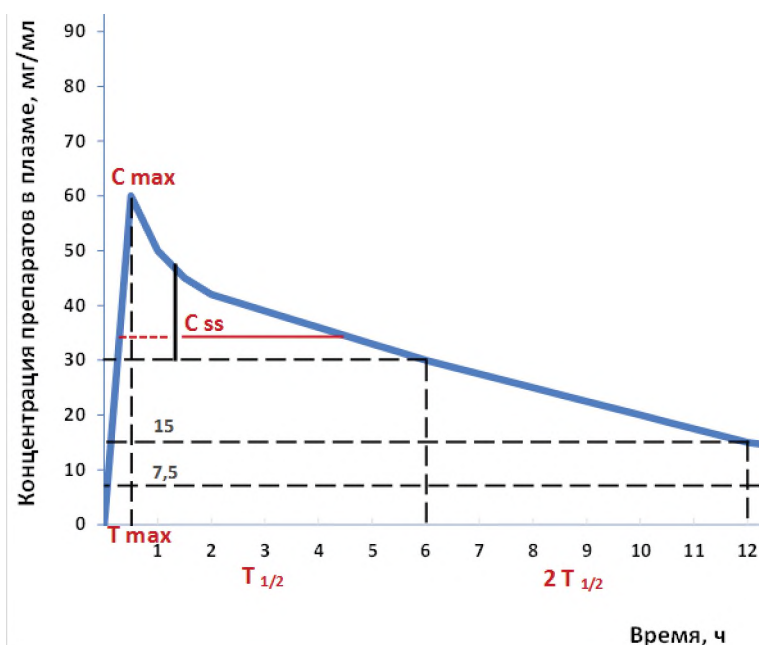


Рисунок 1 - Схематическая фармакокинетическая кривая препарата при введении внутрь:

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

В классическом понимании равновесная концентрация ЛС имеет большое практическое значение, так как она обеспечивает постоянство фармакологического эффекта ЛС на организм или обеспечивает полный клинический эффект. Тут имеется ввиду, что при равновесной концентрации ( $C_{ss}$ ) обеспечивается полный лечебный эффект организму. Но помимо обеспечения лечебного эффекта от препарата на организм, равновесная концентрация ЛС еще определяет другие характеристики, о которых уже упомянули.

#### Выводы:

1. Выявлено, что равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) дает то, чего ожидать от препарата, определяет дозу и кратность введения препарата на организм;
2. Определено, что в период равновесной концентрации ( $C_{ss}$ ) препарат оказывает определенное действие на организм (микроорганизм) и это действие не зависит от организма.

Препарат оказывает определенный специфический эффект. И используется этот специфический эффект при лечении соответствующих патологий организма (микроорганизма), реагирующие на действие данного препарата;

3. Показано, что равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) полностью отражает характеристики клинической фармакодинамики – если клиническая фармакодинамика определяет действие препарата на организм (микроорганизм), то равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) определяет дозу(силу) и длительность действия (продолжительность) препарата на организм (микроорганизм).

#### Список литературы:

1. **Кукес, В.Г.** Клиническая фармакология [Текст] / В.Г. Кукес. – М.: ГЕОТАР–Медиа, 1999. – 528 с.
2. **Кукес, В.Г.** Клиническая фармакология [Текст] / В.Г. Кукес. – М.: ГЕОТАР–Медиа, 2006. – 944 с.
3. **Кукес, В.Г.** Клиническая фармакология и фармакотерапия [Текст] / В.Г. Кукес. – М.: ГЕОТАР–Медиа, 2009. – 640 с.
4. **Кукес, В.Г.** Клиническая фармакология и фармакотерапия [Текст] / В.Г. Кукес. – М.: ГЕОТАР–Медиа, 2012. – 830 с.
5. **Михайлов, И.Б.** Клиническая фармакология – Основа рациональной фармакотерапии [Текст] / И.Б. Михайлов. – Санкт Петербург: Фолиант, 2013. – 959 с.
6. **Кукес, В.Г.** Клиническая фармакология [Текст] / В.Г. Кукес. – М.: ГЕОТАР–Медиа, 2017 – 1024 с.
7. **Кукес, В.Г.** Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты [Текст] / В.Г. Кукес. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 432 с.
8. **Кукес, В.Г.** Клиническая фармакология и фармакотерапия [Текст] / В.Г. Кукес. – М.: ГЕОТАР–Медиа, 2020. – 880 с.
9. **Грехам-Смит, Д.Г.** Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии [Текст] / Д.Г. Грехам-Смит. – М.: Медицина, 2000. – 744 с.
10. **Гилман, А.Г.** Клиническая фармакология по Гудману и Гилману [Текст] / А.Г. Гилман. – М.: Практика, 2006. – 520 с.

DOI:10.54834/16945220\_2023\_1\_60

Поступила в редакцию 18.01.2023 г.