

НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

© ЛИСТРАТОВА Л.В., САДЫКОВА А.В., ТЕРТЫЧНАЯ О.В.

ВНЕДРЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ №51 ФМБА РОССИИ



Л.В. Листратова, А.В. Садыкова, О.В. Тертычная

ФГУЗ «Клиническая больница №51 Федерального медико-биологического агентства», отделение функциональной диагностики, г. Железногорск; Красноярского края. ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, Красноярск.

662990, Красноярский край, г. Железногорск, ул. Кирова, д.5, ФГУЗ «КБ №51 ФМБА России». E-mail: info12.08.@mail.ru .660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Росздрава». E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Резюме: В статье анализируется опыт внедрения новой высокотехнологичной медицинской технологии в лабораторно-диагностическую и лечебную работу на базе ФГУЗ КБ №51 ФМБА России - клинического фармакологического мониторинга уровня антиконвульсантов в сыворотке крови у больных эпилепсией и эпилептическими синдромами.

Ключевые слова: высокие медицинские технологии, организация здравоохранения, клинический фармакомониторинг, эпилепсия.

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных заболеваний центральной нервной системы, с хроническим течением. Основным методом лечения является применение антиэпилептических препаратов (АЭП). С учетом того факта, что эпилепсией в России страдают 2,5 млн. человек, от безопасности противосудорожной терапии зависит качество жизни значительной части населения. В арсенале эпилептолога на сегодня существует около 20 АЭП, их количество постоянно пополняется. Проблемой сегодняшнего дня является замена оригинальных препаратов на дженерические. Терапия АЭП проводится непрерывно в течение нескольких лет, а иногда и всей жизни больного. При этом проявляются: непереносимость препаратов (кожная сыпь и нарушение в системе кроветворения); токсическое воздействие, обусловленное более высокой концентрацией препарата в крови (вызывает неврологические, гастроинтестинальные и другие нарушения); хроническое - практически воздействуют на весь организм (системное влияние препаратов, выраженное в увеличении или уменьшении массы тела, поражение соединительной, покровной ткани, изменения в почках и др.). Очень важной является проблема провокации припадков и усугубления эпилепсии самими АЭП, которую следует рассматривать в качестве одной из причин труднокурабельности заболевания. В случаях использования дженериков широта критериев биоэквивалентности - различий в концентрациях АЭП между брендом

и дженериком – не гарантирует терапевтическую дозу препарата.

Получение максимального терапевтического эффекта и избежание отрицательных последствий при приеме назначаемых препаратов проблематично без знания содержания лекарственных средств в организме. Это решается с помощью терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) - определения концентрации антиконвульсантов в процессе противосудорожной терапии, что позволяет исследовать реакции конкретного больного и оценивать уровни препаратов в крови в различные периоды терапии при различных дозах.

При проведении ТЛМ обязательно знание терапевтического уровня препарата в крови – концентрации препарата, достаточной для достижения терапевтического эффекта, не вызывающей побочных клинических проявлений. Она зависит от времени после последнего приема препарата, сопутствующей лекарственной терапии, а также от индивиду-

Таблица 1. Терапевтический уровень АЭП в крови

Действующее вещество	Терапевтическая концентрация препарата в крови (мкмоль/л)
Вальпровая кислота	346,5 – 693,0
Карбамазепин	16,9 - 50,8
Фенобарбитал	43,1 – 172,4

Таблица 2. **Фармакокинетика: периоды полувыведения АЭП.**

Препарат	Период полувыведения (час)
Вальпроевая кислота	В среднем: 8 час Взрослые – 6 - 17 час Дети – 5 – 15 час Новорожд (до 2 мес) – 15 – 60 час
Карбамазепин	6 – 25 час
Фенобарбитал	Взрослые – 100 (50-150) час Дети – 65 (40 – 130) час Новорожд (до 2 мес) – 60 - 200 час

альных особенностей пациентов. Терапевтический уровень препарата - это ожидаемые результаты, своеобразный референсный интервал в лабораторном исследовании (Таблица 1).

Регулярность приема препаратов, правильность планирования взятия материала по времени определяется данными влияния организма на лекарственное вещество;

- фармакокинетикой, которая рассматривает процессы абсорбции, с определением времени достижения максимальной (пиковой) концентрации в крови, стабилизации - состояния равновесия, которое достигается по прошествии 4 – 5 периодов полувыведения препарата, и элиминации (выведения) препарата почечным и непочечным путями.

Период полуэлиминации или полувыведения – показатель, характеризующий процесс выведения препарата из организма - время, необходимое для очищения плазмы крови от лекарственного вещества на 50%. Определение концентрации препарата в крови и сравнительная оценка ее с терапевтическим уровнем является целью лабораторного этапа терапевтического лекарственного мониторинга.

Мониторинг сывороточной концентрации АЭП, наряду с тщательной оценкой клинической картины, является наиболее эффективным способом контроля эффективности лечения судорожных припадков, что помогает минимизировать риск токсических эффектов и необходимость в назначении дополнительных противосудорожных препаратов.

Это определяется **следующими факторами:**

- Сывороточная концентрация препарата больше, чем дозировка, коррелирует с его фармакологической активностью.

- Вследствие изменений в длительности периода полувыведения препаратов при длительном лечении и индивидуальных различий в их метаболизме, прогнозировать его сывороточную концентрацию исходя из назначаемой дозировки очень сложно, особенно при одновременном приеме других противосудорожных препаратов. Мониторинг сывороточной концентрации препарата позволяет врачу подобрать индивидуальную дозировку.

- Безопасность и эффективность антиконвульсантов сохраняется в узком диапазоне сывороточных концентраций. Так называемые «терапевтические» уровни антиконвульсантов в крови являются

своего рода «компромиссом» между эффективностью и токсичностью,

При проведении лекарственного мониторинга нужно учитывать, что:

- у некоторых больных полное купирование приступов наблюдается при концентрациях значительно ниже терапевтических, у других, наоборот - при концентрациях, превышающих терапевтические значения (при хорошей переносимости),

- даже при отсутствии приступов и признаков токсичности проведение «рутинного» определения концентрации препарата в крови целесообразно, особенно у детей раннего возраста,

- необходим регулярный мониторинг у детей раннего возраста в соответствии с периодом развития, увеличения массы тела изменения метаболизма вследствие соматического состояния,

- при определении концентрации антиконвульсантов в крови требуется информация о времени последнего приема препарата и времени взятия крови,

- для сравнения результатов взятие крови у одного и того же больного следует проводить всегда в одно и то же время и натошак,

- в отдельных случаях забор крови для исследования берется несколько раз в течение суток – для определения пиков и наименьших концентраций препарата.

Показания для назначения и проведения лекарственного мониторинга антиэпилептических препаратов:

- Критерии, связанные с лекарственными препаратами - антиконвульсантами;

- Критерии, связанные с клиническими показаниями.

Критерии лекарственных препаратов для мониторингования:

- токсичность препаратов;

- резкое повышение концентрации препаратов в крови при их приеме;

- узкий диапазон терапевтической концентрации лекарственных препаратов; (опасность развития побочных и токсических эффектов);

- длительная терапия препаратом;

- значительная межиндивидуальная вариабельность фармакокинетических (ФК) параметров; большой диапазон периодов полувыведения;

- нелинейная фармакокинетика лекарственных препаратов;

- широкое распределение препаратов по организму.

Критерии клинических показаний для мониторингования:

- определение концентрации препарата после его назначения;

- подбор, корректировка индивидуальных терапевтических доз и замена препарата;

- выявление причин побочных эффектов лечения;



Рис. 1. Биохимический анализатор «ARCHITEKT c8000» КБ №51.

- предупреждение передозировки лекарственного препарата;
- совпадение симптомов болезни с симптомами токсического действия препарата;
- решение вопросов комбинированной терапии (с учетом взаимного влияния нескольких препаратов);
- рутинные исследования 1-2 раза в год после достижения положительных результатов от проводимой терапии;
- решении вопроса о прерывании терапии;
- подтверждение низкого уровня препарата в крови;
- нарушения функции почек, печени или желудочно-кишечного тракта, влияющих на ФК параметры;
- дифференцирование резистентности и псевдорезистентности к антиконвульсантам;
- специфический контингент пациентов (беременные и кормящие женщины, лица пожилого возраста, грудные дети и т. д.), у которых фармакокинетические параметры, а значит, и границы безопасного терапевтического диапазона значительно отличаются от средних значений.

В 2007 году в КБ №51 организован кабинет восстановительного лечения для оказания помощи больным эпилепсией, курируемый заместителем главного врача по научной работе – д.м.н. профессором Н.А. Шнайдер. Организация своеобразного центра позволила создать единый регистр пациентов, обеспечить их динамическое наблюдение, обозначить для больных возможность экстренной помощи. Руководство клиники в лице главного врача к.м.н. Г.Я. Мельникова планомерно повышает уровень квалифицированной медицинской помощи больным, приобретая высокотехнологичное лабораторное оборудование. Биохимический анализатор «ARCHITEKT c8000» производства фирмы «ABBOTT» (США) - полный автомат, единственный в Красноярском крае, позволил внедрить и успешно применять в практике методы лекарственного мониторинга наиболее назначаемых АЭП (рис. 1). Это обусловлено требованием обязательного контроля концентрации в плазме крови противоэпилептических лекарственных средств и потребностью лечебных учреждений города и края в лекарственном мо-

ниторинге конкретных препаратов.

В связи с этим перед нами были поставлены серьезные задачи:

1. Организация на базе КБЛ лекарственного мониторинга ряда лекарственных препаратов в сыворотке крови с целью широкого его внедрения в клиническую практику.
2. Внедрение методов определения лекарственных препаратов (карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала) в сыворотке крови на анализаторе «АРХИТЕКТ c8000» с использованием наборов фирмы «ABBOTT» (США).
3. Разработка процедуры подготовки образцов крови для проведения исследования.
4. Оценка степени корреляции полученных результатов клиническим наблюдениям.
5. Организация мероприятий по информированию практикующих врачей о возможностях КБЛ в плане лекарственного мониторинга противоэпилептических препаратов.

В сентябре 2008 г. в г. Железногорске проведена Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эпилептологии», где были освещены вопросы клинического фармакологического мониторинга антиэпилептических препаратов, разработана инструкция для практических врачей «Клинический фармакомониторинг антиэпилептических препаратов».

Нами создан каталог лабораторных карт пациентов, в которых сохранены результаты всех лабораторных исследований концентрации антиэпилептических препаратов в сыворотке крови. Каждая карта имеет демографические данные (пол, возраст, место проживания), информацию о принимаемых антиэпилептических препаратах и дозировках. Фармакологический мониторинг проводился пациенту через 2 недели после начала лечения, затем через месяц и далее – каждые 3 месяца. При необходимости (учащении эпилептических приступов, появлении побочных эффектов, изменении порядка приема препарата и др.) клинический фармакологический мониторинг проводится чаще (по индивидуальным показаниям).

С августа 2008 года нами обследовано 130 больных, из них: больные эпилепсией, проживающие в регионах Красноярского края - 74/130 (56,9%), больные эпилепсией, проживающие в ЗАТО Железногорск – 56/130 (43,1%). Проведено 162 исследования, в том числе: 130/162 (80,2%) – уровня вальпроевой кислоты, 21/162 (12,9%) – карбамазепина, 11/162 (6,8%) – фенобарбитала. В результате выявлено, что: уровень концентрации АЭП в сыворотке крови соответствовал лабораторной норме (в пределах терапевтического коридора) в 74/162 (45,7%) случаях, был ниже терапевтического уровня – в 45/162 (27,8%), выше токсического уровня – в 41/162 (25,3%). В двух случаях проведения клинического фармакологического мониторинга позволило верифицировать случай низкой комплаентности с врачом-эпилептологом - несмотря на утверждение больных о регулярном приеме АЭП,

при проведении фармакологического мониторинга препаратов в сыворотке крови не определено.

Результаты фармакологического мониторинга у 88/162 (54,3%) пациентов позволили своевременно провести коррекцию лечения в виде снижения дозы – в 39/162 (24,1%) случаях, повышения – в 32/162 (19,8%), замены АЭП – в 17/162 (10,5%).

Клинический пример. Больная А., 26 лет. Наблюдается в Кабинете реабилитации больных эпилепсией КБ №51 ФМБА России с октября 2008 г. с диагнозом: Симптоматическая фокальная лобно-долевая эпилепсия с вторично-генерализованными тонико-клоническими припадками, редкими по частоте. С октября 2008 г. назначена антиэпилептическая терапия – депакин-хроно с постепенным титрованием дозы до суточной 900 мг. Через 2 недели после начала приема препарата проведен фармакологический мониторинг уровня вальпроевой кислоты на пиковой концентрации в связи с учащением приступов на средней терапевтической дозе АЭП, получен результат 10032,28 мкмоль/л (при

ожидаемом диапазоне 347,0 – 693,9 мкмоль/л). Неврологом-эпилептологом проведена коррекция АЭП в виде снижения дозы депакина-хроно на 150 мг/сут. При повторном лабораторном исследовании в январе 2009 г. пиковая концентрация уровня препарата составила 561,33 мкмоль/л. Больная жалоб на непереносимость препарата не предъявляет, эпилептических приступов с октября 2008 г. не отмечалось, клинический анализ крови, биохимический анализ крови без патологии. Пациентка продолжает прием препарата в среднесуточной дозировке 750 мг.

В заключении, хочется отметить, что сегодня клиническая больница №51 ФМБА России может предоставить горожанам, а также жителям всего Красноярского края качественную, быструю, надежную лабораторную диагностику для решения проблем фармакологического мониторинга, возникающих в процессе лечения такого серьезного заболевания, как эпилепсия.

Статья поступила в редакцию 09.02.2009 г.

На базе ФГУЗ «Клиническая больница №51 ФМБА» проводится ИССЛЕДОВАНИЕ УГЛЕВОДНО-ГО ОБМЕНА и ассоциированных состояний на автоматическом биохимическом анализаторе Architect с8000 и реагентах фирмы Abbott (США):

- определение гликозилированного гемоглобина в крови,
- определение глюкозы в сыворотке крови,
- определение толерантности к глюкозе,
- определение С-пептида,
- определение тиреотропного гормона (ТТГ),
- определение трийодтиронина (Т3),
- определение тироксина (Т4),
- определение антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО),
- определение свободного трийодтиронина (FT3),
- определение свободного тироксина (FT4),
- определение антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ),
- определение пролактина,
- определение эстрадиола,
- определение С-реактивного белка,
- определение ревматоидного фактора,
- определение гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови,
- определение показателей гемостаза:
 - определение протромбинового времени,
 - АЧТВ,
 - МНО,
 - определение фибриногена в плазме крови,
 - определение протромбинового времени,
 - паракоагуляционные тесты с протаминсульфатом.

Справки по телефонам: 8(39197) 5-25-33 Оксана Викторовна Тертычная (заведующая КБЛ); 8(39197) 2-26-05 Клинико-биохимическая лаборатория.