

**МОНИТОРИНГ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
КАК НЕОТЪЕМЛЕМАЯ ЧАСТЬ
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ***

А.И. Арчаков¹, И.И. Мирошниченко², С.А. Мошковский¹

¹ФГБУ “Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
имени В.Н.Ореховича” РАМН

²ФГБУ “Научный центр психического здоровья” РАМН

Персонализированный подход в медицине предусматривает учёт молекулярных, биохимических и антропометрических факторов для оптимизации лекарственной терапии конкретного пациента. Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств всегда являлась объектом пристального внимания фармакологов. На сегодняшнем уровне развития молекулярной медицины к первым двум дисциплинам присоединяется фармакогеномика и другие постгеномные технологии.

Генетические тесты для индивидуального подбора препаратов и их дозировок весьма востребованы области ранней диагностики и лечения заболеваний. Такие тесты позволяют оценивать риски того или иного медикаментозного вмешательства, способствовать правильному диагнозу и прогнозу исхода заболевания и, разумеется, оптимизировать лечение выявленной патологии.

Полученные тем или иным методом, генетические, биохимические и другие характеристики больного, данные физикального и инструментального обследования, являются априорной информацией о пациенте. В дальнейшем для персонализированного лечения используются апостериорные подходы, основанные на мониторинге состояния пациента. К методам мониторинга относятся, например, клинический мониторинг и фармакодинамический мониторинг. В тех случаях, когда зарегистрировать непосредственно терапевтический или токсический эффект не представляется возможным, измеряют косвенные показатели, тем или иным способом отражающие ход лечения – так называемые суррогатные биомаркеры.

Эффективным методом мониторинга медикаментозного лечения является фармакокинетический мониторинг. Важным показателем является концентрация препарата в крови, инструментальное измерение которой традиционно называют терапевтическим лекарственным мониторингом (ТЛМ). Кинетический подход к мониторингу лечения основан на допущении, что величина терапевтического, а равно и токсического эффекта, зависит от дозы и, в большой степени, от концентрации препарата в крови. Для большинства лекарственных веществ удалось показать, что в терапевтически значимом диапазоне концентраций эффект от препарата пропорционален этой концентрации.

Проведение ТЛМ целесообразно, если препарат имеет узкий интервал эффективности, малый терапевтический/токсический индекс. В частности, этот мониторинг показан, когда, несмотря на регулярный прием препарата, не наблюдается улучшения состояния больного. С его помощью можно оценить приверженность пациента к приему препарата, если есть подозрения

* Публикуемые материалы были представлены в рамках XX конгресса “Человек и лекарство” (2013).

в несоблюдении режима приема. Незаменим ТЛМ при опасности побочных эффектов, при сочетанном назначении взаимодействующих препаратов.

С методической точки зрения проведение ТЛМ напрямую связано с точностью и чувствительностью аналитических методов. Они включают в себя иммуноаффинные подходы, а также количественный анализ посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии в комбинации с масс-спектрометрией. Существуют различные варианты получения биоматериала для ТЛМ. Предпочтительным является развитие малоинвазивных и экспрессных методов получения биоматериала и анализа.

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P450 С ЦЕЛЬЮ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ*

В.В. Смирнов, М.Р. Хаитов

ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России

Достижения в области иммунологии и иммунофармакологии создали новую базу для снижения заболеваемости и повышения эффективности лечения социально значимых болезней благодаря внедрению инновационных лекарственных средств, корректирующих функционирование иммунной системы. Это также явилось следствием включения в национальную политику Российской Федерации оказания медицинской и фармацевтической помощи концепции рационального использования лекарств.

Многие исследования, проведенные на лабораторных животных и на человеке, показали связь между иммунной системой и микросомальной системой печени. Развитие иммунного ответа и выделение цитокинов ингибирует активность различных изоферментов цитохрома P450.

Иммунокорректоры растительного происхождения, такие как препараты эхинацеи, также способны влиять на изоферменты цитохрома P450. Действие этой группы препаратов на микросомальную систему печени опосредованно и обусловлено их механизмом действия на иммунную систему.

Для достижения поставленной цели нами были разработаны методики фенотипирования следующих изоферментов цитохрома P450: 3A4 – с помощью эндогенного кортизола и его метаболита 6-бета-гидроксикортизола; 1A2 – с помощью кофеина и его метаболита параксантина; 2D6 – эндогенного пинолина и его метаболита 6-гидрокситетрагидрокарболина. Для определения веществ в плазме крови и моче пациентов был использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-детектированием.

В результате проведенных исследований было установлено, что у большинства испытуемых происходило ощутимое снижение отношения концентрации 6-бета-гидрокси кортизола к кортизолу, 6-гидрокситестостерона к тестостерону и параксантина к кофеину до и после начала лечения. Однако отношение метаболита пинолина к нативному веществу статистически значимо не изменялось.

Из полученных данных видно, что экстракт эхинацеи ингибирует активность изоферментов CYP3A4 и CYP1A2, и не влияет на активность

изофермента CYP2D6. Изоферменты цитохрома P450 семейств 1 и 3 участвуют в метаболизме более 70% всех используемых лекарственных средств. Зачастую использование растительных иммунокорректоров происходит на фоне приёма других препаратов, являющихся субстратами изоферментов этих семейств, что может привести к изменению фармакокинетики этих препаратов и к развитию нежелательных реакций. Разработанные методики возможно использовать в персонализации терапии для корректировки доз препаратов.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ В АНТИДЕПРЕССИВНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ*

С.Н. Птицина, А.Н. Симонов, А.И. Платова

ФГБУ “Научный центр психического здоровья” РАМН

В настоящее время существует устойчивое представление о необходимости измерения концентраций лекарственного препарата в крови с целью оптимизации терапии для каждого индивидуального пациента. Особенно это важно для антидепрессантов, имеющих узкий терапевтический интервал. Все эти задачи решаются при помощи терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

Целью нашего исследования явилось проведение рутинного терапевтического мониторинга двух антидепрессантов – мапротилина из группы тетрациклических антидепрессантов и флувоксамина из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Исследование мапротилина проводилось на базе стационарного психиатрического отделения ЦКБ г. Москвы. Мониторинг вели у 36 пациентов, страдающих различными формами депрессии по достижении у них периода стационарной концентрации препарата: продолжительность курса лечения составляла от 4 до 12 недель. Препарат вводили per os и в/в капельно, в дозе от 50 до 150 мг в сутки в три приёма. Показатели, характеризующие целевую популяцию: возраст 57 ± 12 лет, вес 71 ± 10 кг, концентрация креатинина в сыворотке 98 ± 31 мг/л.

ТЛМ флувоксамина проводился в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний в НЦПЗ РАМН. В исследовании было задействовано 47 больных в возрасте от 18 до 50 лет с депрессивными состояниями различной степени тяжести в рамках эндогенных психозов (26 мужчин, 21 женщина), средний возраст которых равнялся 31 ± 12 лет. Вес больных составил – 73 ± 17 кг, соотношение курящих к некурящим – 0,8. Терапевтическая доза препарата по группе в целом составила от 50 до 300 мг (в среднем – 162 ± 78 мг).

Степень тяжести и динамика депрессивного состояния пациентов в ходе терапии анализировали психометрическим методом – по шкале депрессий Гамильтона (HDRS-21). Анализ побочных эффектов антидепрессантов проводился по шкале UKU.

Для количественного определения мапротилина в сыворотке крови применяли метод ВЭЖХ со спектрофотометрической детекцией. Для количественного определения флувоксамина в сыворотке крови применяли метод tandemной хроматомас-спектрометрии.

При проведении ТЛМ флувоксамина в сыворотке было проведено сравнение результатов, полученных двумя методами детекции (УФ и МС) и с помощью регрессионного анализа результатов показано, что коэффициент наклона статистически не значимо отличается от 1, а отрезок регрессионной прямой статистически не значимо отличается от 0. Эти результаты свидетельствуют о высокой совместимости данных, полученных этими двумя методами.

Статистический анализ полученных результатов выявил слабую корреляционную зависимость между C_{ss} и дозой мапротилина. В дальнейшем для анализа межиндивидуальных различий использовали такой взвешенный показатель как концентрация, нормированная относительно дозы: C_{ss}/D . Установлено нормальное гауссово распределение (критерий Шапиро-Уилки) основной части анализируемой популяции, и выявлена субпопуляция с замедленным метаболизмом препарата.

Анализ данных показал отсутствие статистически значимого влияния таких параметров, как вес, площадь поверхности тела, пол пациента и клиренс креатинина на фармакокинетику мапротилина. В то же время при делении пожилых пациентов на две группы: до 62 лет и старше 62 лет, обнаружено достоверное различие средних значений концентрации, нормированной относительно дозы ($p < 0,05$, критерий Стьюдента). Данное обстоятельство позволило дать рекомендации по увеличению стартовой дозы препарата у пациентов предпенсионного возраста.

При проведении ТЛМ флувоксамина была выявлена достаточно сильная линейная связь между C_{ss} и дозой флувоксамина: уравнение линейной регрессии $C = -39,2 + 18,6 \cdot D$ (где C – концентрация в нг/мл; D – доза в мг). Коэффициент корреляции Пирсона равнялся 0,64 ($p < 0,05$). Было обнаружено, что распределение отношения показателя C_{ss}/D имеет бимодальный характер, свидетельствующий о наличии двух субпопуляций в исследованной когорте больных.

При изучении характера воздействия ковариат на фармакокинетику флувоксамина, значимого влияния веса, возраста пациента и клиренса креатинина в исследованной выборке выявлено не было, что свидетельствует об однородности группы по этим показателям. В то же время обнаружено снижение средних значений концентрации, нормированной относительно дозы, у курильщиков по сравнению с некурящими пациентами (достоверные отличия получены для мужчин). Данное обстоятельство позволяет дать рекомендации по увеличению стартовой дозы препарата у курящих пациентов.

В результате исследований не было обнаружено четкой взаимосвязи между уровнем мапротилина в крови и его терапевтическим эффектом и токсическими проявлениями, что согласуется с результатами других исследований. Показано влияние возраста на фармакокинетику данного антидепрессанта.

Показано, что существует корреляция между дозой флувоксамина и уровнем его концентрации в сыворотке крови, согласующаяся с клиническим состоянием пациента. Полученные данные позволяют уточнить пределы допустимых концентраций флувоксамина при лечении больных, страдающих депрессиями, и оптимизировать индивидуальное дозирование препарата с учетом некоторых сопутствующих факторов (например, курения).

**МЕТОДИКИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ
НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПО ДИНАМИКЕ
ИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В СЛЮНЕ***

*С.Н. Кондратенко¹, А.К. Стародубцев¹, И.В. Ковачевич², И.В. Золкина¹,
Н.А. Кондратенко¹, Е.А. Сеник¹*

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова

²ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН

Большинство фармакокинетических исследований базируется на количественном определении лекарственного средства в плазме/сыворотке крови. Однако слюна как объект исследования представляет особый интерес для фармакокинетиков в связи с простотой и неинвазивностью отбора проб для анализа. В настоящее время установлена достоверная корреляция между концентрациями в плазме крови и слюне для ряда препаратов: теофиллина, офлоксацина, ацетаминофена и др., что позволяет использовать слюну в фармакокинетических исследованиях. При этом данные, полученные по одному лекарственному средству разными исследователями, существенно, а иногда даже резко различаются. В тоже время конкретные закономерности распределения многих лекарственных средств в слюне пациентов остаются практически неизученными и представляют собой весьма актуальную проблему.

В фармакокинетическое исследование были включены практически здоровые лица – всего 71 доброволец (45 мужчин, 26 женщин) в возрасте от 18 до 50 лет, которые были распределены на 4 группы. I группа добровольцев (17 человек) принимала ацетаминофен в лекарственных формах таблетки и капсулы в обычных наземных условиях (Фон), в условиях антиортостатической гипокинезии (АНОГ) и в условиях длительного космического полёта (КП). II группа добровольцев (18 человек) принимала препараты Трентал (“Авентис Фарма Лтд”, Индия) и Пентоксифиллин (“Алвилс”, Россия) в дозе 200 мг. Добровольцы III группы (18 человек) принимали препараты Авелокс (“Bayer”, Германия) и Моксимак (“Macleods Pharmaceutical Ltd”, Индия) в дозе 400 мг. IV группа (18 человек) принимала препараты Амброгексал (“Гексал АГ”, Германия) и Амброксол (ООО “Озон”, Россия) в дозе 60 мг.

Исследования лекарственных препаратов пентоксифиллина, моксифлоксацина и амброксола гидрохлорида проводились по открытой рандомизированной перекрестной схеме и были одобрены Федеральным комитетом по этике. Всего было изучено 264 индивидуальных фармакокинетических кривых, проанализировано 2820 биопроб. Концентрацию лекарственных средств в плазме и слюне добровольцев определяли методом ВЭЖХ. Фармакокинетические параметры рассчитывали модельно-независимым методом статистических моментов.

После приёма таблеток ацетаминофена в дозе 625 мг во всех временных точках значения концентрации ацетаминофена в плазме и слюне статистически достоверно не различаются как в фоне, так и в АНОГ. Выявлена статистически достоверная высокая степень линейной корреляции между индивидуальными значениями концентрации ацетаминофена в плазме и слюне в условиях фона ($n=66$, $r=0,91$, $p<0,001$) и АНОГ ($n=77$, $r=0,89$, $p<0,001$). Фармакокинетические

параметры, рассчитанные по динамике распределения ацетаминофена в слюне, по сравнению с параметрами, рассчитанными по данным распределения в плазме, статистически достоверно не различаются. Полученные данные свидетельствуют о возможности непосредственного использования в качестве биоматериала проб слюны для изучения фармакокинетики ацетаминофена. Исследование фармакокинетики двух лекарственных форм ацетаминофена по динамике распределения в слюне участников космического эксперимента позволили сделать вывод о том, что в условиях КП назначение капсулированной лекарственной формы ацетаминофена является более предпочтительным по сравнению с таблетированной.

Результаты, полученные при изучении фармакокинетики Трентала и Пентоксифиллина (значения концентрации пентоксифиллина в плазме и слюне добровольцев статистически достоверно не различаются для двух препаратов; существует статистически достоверная корреляция значений концентрации пентоксифиллина в слюне и плазме добровольцев; фармакокинетические параметры, рассчитанные по данным в плазме и слюне, статистически достоверно не различаются), свидетельствуют о том, что данные распределения пентоксифиллина в слюне можно непосредственно использовать для изучения его фармакокинетики.

Исследование фармакокинетики двух препаратов моксифлоксацина (Авелокс и Моксимак) показало, что фармакокинетические кривые, построенные по концентрации в плазме и слюне, статистически достоверно различаются на стадии выведения, фармакокинетические параметры (за исключением C_{\max} и T_{\max}), рассчитанные по данным в слюне, статистически достоверно различаются от параметров, рассчитанных по плазме. Однако применение разработанной методики экстраполяции концентрации (с применением линейного уравнения) позволяет нивелировать выявленные различия и использовать слюну для фармакокинетических исследований таблетированных препаратов моксифлоксацина.

Изучение фармакокинетики Амброгексала и Амброксола показало, что концентрационные кривые и фармакокинетические параметры, рассчитанные по динамике распределения амброксола гидрохлорида в плазме и слюне добровольцев, значительно статистически достоверно различаются, что обусловлено особенностями всасывания препаратов. Предложенная методика экстраполяции индивидуальных значений концентрации препарата в слюне (с применением нелинейной зависимости) позволяет нивелировать выявленные различия и использовать слюну вместо плазмы крови для изучения фармакокинетики таблетированных препаратов амброксола.

**МЕТАБОЛОМИКА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ***

П.Г. Лохов, Д.Л. Маслов, О.П. Трифонова, Е.Е. Балашова, А.И. Арчаков

ФГБУ “Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им.
В.Н.Ореховича” РАМН

Рассмотрены общие черты метаболомики и терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). Обращено особое внимание на идентичность аналитических составляющих метаболомики и ТЛМ, а именно наличие количественного измерения низкомолекулярных веществ в биожидкостях организма. Подобная идентичность позволяет непосредственно применять метаболомные методы в целях ТЛМ, существенно расширяя его возможности. Описана наиболее приемлемая для реализации ТЛМ методика метаболомного анализа, основанная на прямой инъекции низкомолекулярной фракции капиллярной крови в электроспрейный источник ионизации квадруполь-времяпролетного масс-спектрометра. Данная методика позволяет осуществлять ТЛМ большинства используемых в клинической практике лекарственных веществ. Показаны универсальность, быстрота выполнения и низкая себестоимость метода, что существенно упрощает его повсеместное применение. Обсуждена правомерность использования в методе капиллярной крови вместо широко используемой сейчас в ТЛМ венозной крови. Аргументирована возможность применения метаболомного анализа в подавляющем большинстве случаев лекарственной терапии, не только как средства контроля назначаемых пациенту доз лекарств, но и в качестве контроля эффективности лекарственной терапии. В заключении рассмотрены перспективы применения ТЛМ на основе метаболомного анализа, как наиболее приемлемого способа внедрения современных 'omics' технологий в клиническую медицину, с целью её персонализации.