

Терапевтический лекарственный мониторинг противовирусных препаратов

Ю.Б. Белоусов¹, К.Г. Гуревич², Г.И. Сторожаков³

¹ — кафедра клинической фармакологии и фармакокинетики РГМУ, г. Москва

² — кафедра ЮНЕСКО при МГМСУ «Здоровый образ жизни — залог успешного развития», г. Москва

³ — кафедра госпитальной терапии №1 РГМУ, г. Москва

Терапевтический лекарственный мониторинг основан на определении концентрации лекарственного вещества, его метаболитов или других биологически активных веществ в плазме крови или других тканях организма. Он проводится для контроля за проводимой фармакологической терапией с тем, чтобы концентрация препарата не превысила минимальную токсическую и не была ниже минимальной терапевтической. Терапевтический лекарственный мониторинг обычно проводится при неэффективности фармакотерапии, наличии лекарственных взаимодействий, применении лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном, у лиц с сопутствующими заболеваниями печени и почек, пожилых, детей, пациентов, получающих более 3-5 препаратов.

При проведении терапевтического лекарственного мониторинга обычно предполагается, что концентрация препарата или его активного метаболита в плазме крови пропорциональна вызываемому эффекту. Для токсических эффектов лекарственных средств, связанных с передозировкой, также верно предположение о четкой связи концентрации препарата или его метаболитов в плазме крови с вызываемым откликом организма.

Противовирусные препараты (интерфероны, ингибиторы вирусной ревертазы, антитела) нашли широкое применение в клинике для лечения ВИЧ, гепатита В и др. вирусных заболеваний. Препараты данной группы обладают различной специфичностью по отношению к разным вирусам. Их терапевтическое действие проявляется в узком диапазоне концентраций: превышение этих концентраций приводит к развитию токсических эффектов, более низкие концентрации приводят к неэффективности проводимой терапии. Так, при превышении диапазона терапевтических концентраций для ацикловира, что может быть связано как с почечной недостаточностью, так и с индивидуальными особенностями метаболизма/распределения препарата, наблюдаются нейротоксические эффекты [1]. Для ингибиторов вирусной ревертазы доказано наличие четкой связи между концентрацией препарата в крови и вызываемым им эффектом (терапевтический, токсический или отсутствие эффекта) [2]. Поэтому для оптимизации фармакотерапии противовирусных препаратов необходим терапевтический лекарственный мониторинг, позволяющий индивидуально подобрать дозы и режимы введения лекарственных средств данной группы.

В ситуациях, когда необходим терапевтический лекарственный мониторинг противовирусных препара-

тов, с нашей точки зрения, в первую очередь относятся:

1. Значительная индивидуальная вариация фармакокинетических параметров препаратов. Например, подобная ситуация наблюдается для ацикловира [3].
2. У детей и лиц пожилого возраста. У первых имеются существенные вариации в развитии систем метаболизма и экскреции лекарственных веществ. Практически у всех лиц пожилого возраста имеются заболевания, которые могут изменить фармакокинетические параметры известных лекарственных препаратов или потребовать комплексной терапии, при которой могут возникнуть непредсказуемые лекарственные взаимодействия. Кроме того, с возрастом даже у лиц без заболеваний почек отмечается снижение почечного клиренса креатинина, что характеризует снижение эффективности системы элиминации лекарственных средств.
3. При узком терапевтическом диапазоне лекарственного препарата, что характерно для всех известных в настоящее время противовирусных средств; при высокой вероятности развития побочных эффектов даже при использовании ми-

нимальных терапевтических концентраций лекарственного вещества.

4. При беременности, лактации и др. ситуациях, когда необходимо полностью исключить риск развития побочных эффектов лекарственной терапии или же существенно изменяются фармакокинетические параметры препаратов.
5. При нелинейной фармакокинетики препарата, когда нет четкой связи между концентрацией препарата в крови и терапевтическим эффектом. При этом обычно постулируется, что развитие побочных эффектов связано с изменением концентрации препарата в плазме крови или эффекторной ткани.
6. При заболеваниях, изменяющих фармакокинетические параметры лекарственных препаратов: печеночная, почечная, сердечная недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта.
7. При наличии лекарственных взаимодействий. Так, например, ацикловир взаимодействует с фенитоином и вальпроевой кислотой, что приводит к снижению эффективности как противосудорожной, так и противовирусной терапии [4].

Ниже мы приводим данные по терапевтическому лекарственному мониторингу противовирусных препаратов.

Комбинация интерферона- α и рибофлавина используется в качестве стандартной терапии хронического гепатита С. Для оптимизации дозирования рибофлавина необходимо учитывать массу тела пациентов. Была проведена популяционная оптимизация назначения препарата с учетом веса, роста, пола, клиренса креатинина, возраста пациентов. Была построена линейная двухкамерная фармакокинетическая модель, описывающая распределение рибофлавина в организме, при этом скорость элиминации препарата была прямо пропорциональна клиренсу креатинина. На скорость выведения препарата также незначительно влиял возраст пациентов и их вес. Показано, что наилучшая согласованность клинических и теоретических данных наблюдается при использовании только веса пациентов. Авторы предлагают использовать данную модель для оптимизации терапии рибофлавином. На 63 больных ими было показано, что применение фармакокинетической оптимизации терапии (на основе терапевтического лекарственного мониторинга) рибофлавином больных хроническим гепатитом С приводит к повышению эффективности противовирусного лечения. Ни в одном случае не было отмечено развитие токсических эффектов рибофлавина, связанных с передозировкой препарата [5].

Была проведена фармакокинетическая оптимизация терапии, основанная на терапевтическом лекарственном мониторинге паливизумаба. Паливизумаб представляет собой человеческие моноклональные антитела к респираторному синциальному вирусу. У де-

тей, имевших контакт с зараженными людьми, необходимо проводить профилактическое лечение антителами с тем, чтобы избежать развития возможных осложнений. Применение эмпирической схемы дозирования паливизумаба в 35% случаев приводит к развитию токсических эффектов препарата. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга и последующей оптимизации схемы применения паливизумаба позволило не только полностью избежать развития токсических эффектов препарата, но и сократить затраты на лечение [6].

Основой для фармакокинетической оптимизации терапии противовирусными препаратами является определение концентраций лекарственного вещества в различных биологических жидкостях (кровь, моча, спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость и др.) в определенные моменты времени после приема препарата. Выбор объекта исследования зависит от многих факторов. В первую очередь, он определяется доступностью исследуемого материала. Как правило, наиболее удобными объектами исследования являются кровь и моча. Исследования уровня концентраций лекарств в крови — наиболее распространенный фармакокинетический подход для оптимизации фармакотерапии еще и потому, что фармакокинетические параметры, полученные в этом случае, можно коррелировать с данными биохимического анализа крови пациента.

В настоящее время только-только разрабатываются методы определения концентрации противовирусных препаратов в крови. Существует целый ряд методических сложностей, связанных тем, что препараты данной группы находятся в крови в низких концентрациях. При определении концентрации интерферонов необходимо различать эндогенные и экзогенные субстанции. Как правило, для определения концентрации противовирусных препаратов в крови используются радиоиммунные методы и жидкостная хроматография. Требования, предъявляемые к методам анализа в нескольких словах, следующие:

- чувствительность определения,
- экспрессность анализа,
- точность анализа,
- возможность работы с малым объемом биоматериала,
- стоимость анализа.

Иммунологические методы, к безусловным достоинствам которых можно отнести относительную простоту и экспрессность проведения непосредственных измерений, занимают по праву одно из ведущих мест. Однако необходимо знать, что применение подобных методов сопряжено с определенными трудностями: необходимы специальная аппаратура и наборы, существующие далеко не для всех лекарственных средств, для которых терапевтический лекарственный мониторинг остро необходим. Кроме этого, стоимость наборов достаточно высока и определение, даже разовое, обходится достаточно дорого.

Для правильного определения концентрации того или иного противовирусного препарата в крови не достаточно использовать специфических метод, также необходим процесс подготовки проб для анализа. В основном, процесс подготовки проб для анализа сводится к следующим процедурам:

1. Получение сыворотки крови.
2. Извлечение препарата в удобной для анализа форме (одно- или многократная экстракция препарата химическими растворителями или процесс осаждения белков тем или иным реагентом. В последнем случае необходимо помнить, что при осаждении белков сыворотки крови происходит разбавление образца, что влияет на чувствительность метода анализа).
3. Сохранение образца в виде сывороточных экстрактов, сыворотки крови, упаренных образцов в сухом виде и т.д. для последующего анализа.

Следует помнить, что при проведении фармакокинетических исследований некоторые препараты довольно быстро подвергаются биотрансформации

(окислению, гидролизу и т.п.). Исходя из этого, каждый исследователь определяет минимальные и максимальные сроки проведения анализа. В процессе разработки метода следует также рассмотреть и исключить (или по возможности стандартизировать) все возможные варианты потерь вещества при проведении основных и вспомогательных операций, чтобы избежать ошибок в анализе.

С нашей точки зрения, с развитием методов определения концентрации противовирусных препаратов, также будут совершенствоваться и методы их терапевтического лекарственного мониторинга. В перспективе можно надеяться, что терапевтический лекарственный мониторинг противовирусных препаратов станет таким же будничным делом, как и мониторинг антиконвульсантов. В связи с Приказом № 494 Министерства Здравоохранения РФ от 22.10.2003 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов» фармакологическая оптимизация терапии противовирусными препаратами может стать одной из обязанностей врача клинического фармаколога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Linssen-Schuurmans C.D., van Kan E.J., Feith G.W., Uges D.R. — Ther. Drug Monit., 1998. V. 20. N 4. P. 385-386.
2. Van Heeswijk P.P. — Ther. Drug. Monit., 2002. V. 24. N. 3. P. 323-331.
3. Boulieu R., Bastein O., Gaillard S., Flamens C. — Ther. Drug Monit., 1997. V. 19. P. 701-704.
4. Parmeggiani A., Riva R., Posar A., Rossi P.G. — Ther. Drug Monit., 1995. V. 17. P. 312-315.
5. Bruchfeld A., Lindahl K., Schvarcz R., Stahle L. — Ther. Drug. Monit., 2002. V. 24. N. 6. P. 701-708.
6. Zaaijer H.L., Vandenbroucke-Grauls C.M., Frassen E.J. — Ther. Drug Monit., 2002. V. 24. N. 3. P. 444-445.