

Лаборатория клинической (прикладной) фармакокинетики: стандартизация, аккредитация и лицензирование

И. В. Сарвилина, Д. Г. Матишов, Ю. В. Горшкова

Междисциплинарная аналитическая лаборатория,
Подразделение клинической фармакокинетики Южного научного центра
Российской академии наук, г. Ростов-на-Дону

Современный этап развития фармакологии и, в том числе клинической фармакологии ознаменован новейшими открытиями, связанными с расшифровкой генома человека и появлением мощного научного оборудования, раскрывающего материальную основу и факторы предрасположенности к заболеваниям, механизмы их развития на биомолекулярном уровне, генетическую зависимость кинетики и действия лекарственных средств в организме человека с различными нозологиями. Новые данные научных исследований в области молекулярной биологии и медицины являются мощным толчком для создания оригинальных фармакологических средств. Сегодня наиболее интересные результаты появляются в области фармакогеномики, протеомики, биоинформатики [1]. Многие фармакогенетические феномены, наблюдающиеся при применении лекарственных препаратов, отражаются в фармакокинетических процессах.

Исследования в области клинической (прикладной) фармакокинетики во всем мире проводятся лабораториями прикладной фармакокинетики (*W. Roger Jelliffe, Lewis Sheiner, 1979, W. E. Evans, 1999*). В нашей стране был сделан первый шаг к созданию нормативной базы для формирования и функционирования лабораторий клинической фармакокинетики и фармакогенетики [5,10].

Необходимо отметить, что первые данные об аномальных реакциях ацетилирования и окисления в метаболизме лекарств появились еще в 80-е годы (Кукес В. Г., Фисенко В. П.). На кафедре клинической фармакологии РГМУ г. Москвы (зав. кафедрой клинической фармакологии РГМУ — член-корр. РАМН, профессор, д. м. н. Ю. Б. Белоусов) А. В. Соколовым разработаны методы определения в крови человека основных антиконвульсантов на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), которые являются базой для индивидуального дозирования данной группы лекарственных средств.

Сегодня в России не существует ни одной аккредитованной и лицензированной по данному направлению

лаборатории. Одновременно, в соответствии с Федеральным Законом «О лекарственных средствах» проводятся клинические испытания лекарственных средств по правилам GCP [7,12], результаты которых могут являться мощной базой для оценки индивидуальной чувствительности организма пациентов с различной патологией к лекарственным средствам, включая фармакокинетические основы индивидуальной чувствительности. Эти исследования, проводящиеся по традиционному дизайну, не являются популяционными и не отражают межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности значений фармакокинетических параметров, распределения фармакокинетических параметров в популяции пациентов, влияния на фармакокинетику различных демографических и физиологических показателей (пол, возраст, курение, наличие почечной и печеночной дисфункции), взаимодействия препаратов при их совместном применении, изменения фармакокинетических параметров во времени, а также не выявляют подгруппы пациентов с необычными значениями фармакокинетических параметров. Поэтому освоение и внедрение в клиническую практику оборудования, отвечающего лучшим мировым стандартам, и проведение исследований индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам, применяющимися пациентами как длительное время (антиконвульсанты, гипотензивные, антиаритмические, сахароснижающие лекарственные средства), так и короткими курсами (антибактериальные, противогрибковые, антигистаминные лекарственные средства) с последующей оценкой клинического значения, наличия полиморфизма ферментов, отвечающих за процессы окисления, ацетилирования, метилирования лекарственных средств в организме пациентов, являются крайне актуальными задачами.

Особой проблемой при проведении фармакокинетических исследований представляется отсутствие единых правил для их выполнения, гармонизированных с правилами качественной лабораторной практики (GLP) [8,14], и соответствующего оборудования.

Нерешенным вопросом по-прежнему остается несоответствие лекарственных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке России, требованиям государственных стандартов [3,11], что существенно усложняет проведение фармакокинетических исследований.

Важно отметить, что уже сегодня методы «доказательной медицины» должны стать основополагающими при формировании режимов индивидуальной терапии, назначении индивидуальных доз лекарств у особых групп пациентов: новорожденных, детей, пожилых пациентов, беременных женщин, пациентов с судорожными состояниями, пациентов, проходящих процедуру диализа, пациентов, получающих комбинированную терапию. Как показывает ежедневная клиническая практика, данные группы пациентов не могут получать «средние дозы» лекарственных препаратов без снижения эффективности и уровня безопасности проводимой терапии по причине межиндивидуальной вариабельности показателей процессов всасывания, распределения и элиминации лекарственных препаратов.

В Южном научном центре РАН (г. Ростов-на-Дону) в марте 2003 года создана Междисциплинарная аналитическая лаборатория, основным направлением деятельности которой является исследование индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам в условиях патологии. Данное направление изначально подразумевало развитие подразделения клинической фармакокинетики. Приобретая опыт в создании лаборатории прикладной фармакокинетики, на настоящий момент считаем, что она предполагает развитие 5 составляющих:

- **научной составляющей** — исследования *in vivo* индивидуальных фармакокинетических процессов, соединение информации о фенотипических проявлениях действия лекарства с генотипом, создание методов визуализации биомолекулярных процессов в биологических жидкостях и тканях организма человека, происходящих на фоне приема лекарственных средств;
- **технологической составляющей** — усовершенствование методов пробоподготовки для проведения фармакокинетических и фармакогенетических исследований; создание единой технологической платформы для проведения исследований по клинической (прикладной) фармакокинетики и фармакогеномике; оптимизация методов клинических исследований лекарственных средств, в частности, I-II фазы, с уменьшением сроков исследований; создание новых пакетов программного обеспечения по биоинформатике, создание баз данных побочных эффектов, генотипов и фенотипов, определяющих индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам в популяциях пациентов; разработка новых лекарственных средств;
- **медицинской составляющей** — создание системы терапевтического лекарственного мониторинга

(ТЛМ), ранняя диагностика побочных эффектов лекарственных средств, развитие идеологии и создание режимов индивидуальной терапии; развитие профилактической фармакологии;

- **социальной и стратегической составляющей** — сокращение расходов на занятость госпитального фонда, расход лекарств, трудопотери по причине болезни в связи с повышением эффективности и безопасности терапии, улучшение качества жизни пациентов; создание новой конкурентноспособной системы оценки эффективности и безопасности терапии заболеваний.

Одним из основных вопросов, который стоял при формировании лаборатории, являлся вопрос о выборе оборудования для выполнения клинко-фармакокинетических исследований. В качестве методов клинко-фармакокинетических исследований рассматривались газо-жидкостная хроматография, тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, газо-жидкостная хроматография/масс-спектрометрия, иммунные, радиологические методы. На сегодняшний день уникальное оборудование Междисциплинарной аналитической лаборатории включает: ВЭЖХ (Surveyor Autosampler) /масс-спектрометр (MSQ Surveyor, фирма Thermo Finnigan, США), ИК-Фурье-спектрометр (фирма Perkin Elmer, США), спектрофотометр Unico 1201 (США). Вышеперечисленное оборудование соответствует основным требованиям и критериям выбора методов исследования: чувствительность; специфичность; прогностическая ценность; отношение правдоподобия; безопасность метода; степень доступности; стоимость метода исследования с учетом капитальных затрат, текущих прямых и косвенных расходов; соотношение «стоимость/эффективность» [4].

Функционирование лаборатории прикладной фармакокинетики в Южном научном центре РАН связано с проведением калибровочных операций по каждому фармакопейному образцу (применение внутренних стандартов), разработкой методов пробоподготовки для ВЭЖХ/масс-спектрометрии по направлению «Фармакокинетические исследования лекарственных средств в биологических жидкостях организма человека», освоением уникального научного оборудования, отработкой условий и программы проведения эксперимента, включающих методы подачи образца на хроматографическую колонку, определением показаний к применению определенного типа хроматографической колонки, условиями эксперимента на колонке (давление, скорость потока образца), интерпретацией результатов исследования на основе стандартной программы (в нашей лаборатории Xcalibur, США), учетом дополнительной информации о присутствующих спектрах сольвентов в общей хромато-масс-спектрограмме анализируемой пробы, выявлением, идентификацией новых хромато-масс-спектрометрических пиков и созданием на их основе базы данных Междисциплинарной аналитической лаборатории.

В лаборатории развивается программа компьютеризованного внутрилабораторного и внешнего лабораторного контроля качества проводимых исследований в области клинической (прикладной) фармакокинетики, в частности, ТЛМ. Созданы протоколы количественного химического анализа для процедуры ТЛМ для антиконвульсантов, некоторых гипотензивных, сахароснижающих лекарственных средств, антибактериальных и противогрибковых лекарственных средств.

Существующий опыт создания лаборатории прикладной фармакокинетики показал, что ее эффективная работа невозможна без параллельного развития следующих ключевых звеньев: нормативной базы, чувствительного и специфичного аналитического оборудования, стандартизации методов количественного химического анализа и интерпретации результатов для фармакопейных препаратов, документооборота (отчетные формы) при проведении ТЛМ, информационных технологий, стандартного статистического и экономического анализа деятельности лаборатории, процессов аккредитации и лицензирования, подготовки высококвалифицированных сертифицированных специалистов в области лабораторной диагностики по направлению «клиническая фармакокинетика». Практика показала, что для эффективной работы лаборатории необходима согласованная деятельность специалистов самых различных специальностей — врачей-клинических фармакологов, биохимиков, химиков-аналитиков, математиков.

С нашей точки зрения, Приказ № 494 МЗ и СР РФ должен быть интегрирован в систему нормативной документации стандартизации в здравоохранении (1997-2003 гг.) согласно принципам создания этой нормативной документации, а именно, принципам согласия, единообразия, значимости, актуальности, комплексности, проверяемости. Необходимо провести большую работу по определению и соответствию направлений деятельности лабораторий клинической (прикладной) фармакокинетики объектам и группам нормативных документов системы стандартизации в здравоохранении. В качестве объектов стандартизации в случае организации лабораторий клинической (прикладной) фармакокинетики должны рассматриваться организационные технологии, медицинские услуги, технологии выполнения медицинских услуг, техническое обеспечение выполнения медицинских услуг, качество медицинских услуг, квалификация медицинского, фармацевтического, вспомогательного персонала, экономические аспекты здравоохранения, учетно-отчетная документация, информационные технологии, юридические и этические аспекты, качество лекарственных средств. Соответственно в качестве групп нормативных документов для функционирования лаборатории клинической (прикладной) фармакокинетики можно рассматривать следующие группы нормативных документов системы стандартизации в здравоохранении:

- **Группа 01.** Общие положения.
- **Группа 02.** Требования к организационным технологиям в здравоохранении.
- **Группа 03.** Требования к техническому оснащению учреждений здравоохранения.
- **Группа 04.** Требования к персоналу.
- **Группа 06.** Санитарно-гигиенические методы контроля.
- **Группа 07.** Требования к медицинской технике и изделиям медицинского назначения.
- **Группа 09.** Классификация и систематизация медицинских услуг.
- **Группа 11.** Требования к оказанию медицинских услуг.
- **Группа 13.** Требования качеству медицинских услуг.
- **Группа 14.** Требования к экономическим показателям в здравоохранении.
- **Группа 15.** Требования к документации в здравоохранении.
- **Группа 16.** Требования к средствам информатизации в здравоохранении.
- **Группа 19.** Юридические и этические нормы и правила в здравоохранении.
- **Группа 21.** Нормы и правила научных исследований в здравоохранении.

В соответствии с нормативной документацией по стандартизации в здравоохранении, которая разрабатывается в России МЗ и СР РФ и НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением ММА им. И. М. Сеченова, МОО «Общество фармакоэкономических исследований», необходимым в ближайшем будущем является определение стандартов и разработка стандартных операционных процедур (СОПов) [2].

Расчет оптимальных режимов дозирования с учетом данных ТЛМ на основе ВЭЖХ/МС-анализа возможен только с помощью подходящего математического и программного обеспечения. На сегодняшний день для унификации процесса клинко-фармакокинетического исследования расчет индивидуальных параметров клинической фармакокинетики может выполняться на основе полученного в ходе ВЭЖХ/МС-анализа цифрового значения концентрации лекарственного препарата в биологической пробе с помощью лицензионной программы по прикладной фармакокинетике USC*PACK (США) в процессе рутинно проводимой процедуры ТЛМ. В программе ADAPT II рассчитываются значения оптимальных моментов последующих измерений концентрации лекарственных средств в биологических жидкостях в популяции пациентов с конкретным заболеванием. В нашей лаборатории разрабатываются новые информационные технологии для выполнения исследований в области прикладной фармакокинетики. Создание базы данных предполагает объединение результатов клинко-фармакокинетических исследований, проводимых в регионе, а также современных методов исследования и данных современной медицинской литературы. Проводится размещение результатов проводимых клинических

и биоаналитических исследований, рекомендаций по выбору и применению оптимальных медицинских технологий в электронных и печатных средствах массовой информации. Важные итоги по разработкам в области новых информационных технологий представлены на сайте Южного научного центра РАН и сайте лаборатории (www.ssc-ras.com, www.rostovlab.com).

Опыт работы показывает, что проблема безопасности применения лекарственных средств тесно связана с выполнением исследований по прикладной фармакокинетике. Индивидуальная переносимость лекарственных средств различных групп у пациентов в нашей лаборатории оценивается в соответствии с разработанной оригинальной компьютерной программой «Регистрация побочных эффектов ПЭ» на основе карт-извещений о побочных реакциях лекарственных средств, в которых регистрировались известные на сегодняшний день побочные эффекты при назначении лекарственных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке Южного федерального округа [6].

Конечной целью исследований в области прикладной фармакокинетики является индивидуализация режимов дозирования лекарственных средств конкретному пациенту с определенным заболеванием и выявление причин побочных эффектов лекарственных средств при назначении их в отсутствие процедуры ТЛМ.

В нашей лаборатории выполняется клинико-экономический анализ высокотехнологичной процедуры ТЛМ с позиции экономических интересов системы здравоохранения, страховых медицинских организаций и отдельных пациентов с целью внедрения эффективной, безопасной и экономически выгодной технологии в практику здравоохранения. В качестве прямых критериев эффективности предлагаемой технологии применялись прямые экономические результаты, заключающиеся в улучшении состояния пациентов, снижении продолжительности терапии, уменьшении периода нетрудоспособности, снижении общей стоимости терапии, связанной с ПЭ. В качестве прямых затрат рассматривались затраты на измерение концентрации лекарственного средства в биологической жидкости и затраты на программный анализ результатов, включающий рекомендации специалиста в области фармакокинетики и клинической фармакологии по оптимизации схемы измерений, интерпретации резуль-

татов и индивидуализации дозирования. В качестве косвенных затрат были учтены затраты на получение пробы крови и другой необходимой клинической информации о пациенте. Основным методом клинико-экономического анализа являлся анализ по критерию «затраты/эффективность» (cost-effectiveness analysis), который подразумевает соотношение затрат с полученными результатами и сравнение эффективности внедрения новой технологии ТЛМ на основе ВЭЖХ/масс-спектрометрического анализа с технологией «типичной практики» ведения пациентов. В исследовании учитывались затраты на лекарственные средства с учетом дозировок и длительности курса лечения, на медицинские услуги, коррекцию развивающихся побочных эффектов, дополнительное лечение в случае недостаточной эффективности исходной терапии. В качестве дополнительного метода клинико-экономического анализа применялся анализ общей (полной) стоимости технологии. В результате оказалось, что общая стоимость проведения процедуры ТЛМ не превышает 800 рублей. Однако необходимой является долгосрочная экономическая оценка выполненных исследований по прикладной фармакокинетике.

Важным разделом при проведении исследований работ в области прикладной фармакокинетики является разработка биоэтических норм для этого типа исследований [13].

Таким образом, проводимые исследования по прикладной фармакокинетике содействуют повышению качества оказания лекарственной помощи населению на основе разработки рекомендаций по выбору и применению лекарственных технологий на основе системы ТЛМ. Процедура ТЛМ должна стать неотъемлемой частью Протоколов ведения больных. Экономическая целесообразность исследования индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам обусловлена повышением эффективности фармакотерапии с исключением побочных действий, что сокращает обусловленные болезнями трудопотери, занятость госпитального фонда, расхода лекарств. Крайне важной сегодня является паспортизация населения по фенотипам воспринимающих и метаболизирующих систем на основе результатов последовательных исследований фармакокинетического и фармакогенетического профиля принимаемых лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А. И., Геномика, протеомика и биоинформатика-науки XXI столетия. Медицинская кафедра. М.: 2002; 3: 7-13.
2. Валков А. И., Воробьев П. А., Сура М. В., Авксентьева М. В. Стандартные операционные процедуры процедуры (СОПы) как один из элементов управления качеством медицинской помощи. Проблемы стандартизации в здравоохранении. М.: 2005; 7: 3-6.
3. Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения. Приказ МЗ РФ от 26.03.2001 № 88.
4. ОСТ «ПВБ. Общие положения» 91500.09.0001-1999. Приказ МЗ РФ от 09.08.1999, №303.
5. О совершенствовании деятельности врачей — клинических фармакологов. Приказ № 494 МЗ РФ от 22 октября 2003 г., Приложение N 2, Положение об организации деятельности лаборатории клинической фармакокинетики и фармакогенетики.
6. Письмо Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России от 26 июля 2001 г. №291-22/91 «О неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств».
7. Правила клинической практики в Российской Федерации Приказ МЗ и СР Российской Федерации от 19.06.2003, № 266.
8. Правила лабораторной практики в Российской Федерации Приказ МЗ и СР Российской Федерации от 19.06.2003 № 267.
9. Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях. Хельсинки. 1964, дополнения 1975, 1983, 1996, 2000.
10. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. М.: МЗ и СР РФ. 2004 г.
11. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. Приказ МЗ РФ от 29.02. 2000, № 28.
12. Федеральный Закон «О лекарственных средствах» №86-ФЗ от 22.06.1998.Собрание законодательства Российской Федерации от 29 июня 1998 г., № 26, ст. 3006; от 13 января 2003 г., № 2 ст. 167; от 10 января 2000 г., № 2, ст. 126; от 7 января 2002 г. (Часть I), № 1, ст. 2.
13. Этическая экспертиза биомедицинских исследований: практические рекомендации. Под ред. Ю. Б. Белоусова. М. Изд. 1.2005.
14. OECD Principles on Good Laboratory Practice. Документы Организации за экономическую кооперацию и развитие. 1998.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В рамках XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 3-7 апреля 2006 г.) планируется проведение семинара **«ФК/ФД исследования: от создания новых лекарственных средств до клинической практики»** с участием ведущих российских специалистов в области фармакокинетики и профессора Роджера Джеллиффа, директора лаборатории прикладной фармакокинетики Университета Южной Калифорнии (США).

Во время этого Конгресса планируется также проведение ежегодного семинара-обучения на тему: **Принципы фармакокинетики и популяционное ФК/ФД моделирование. Приложение к оптимизации терапевтического лекарственного мониторинга и индивидуализации фармакотерапии.**

Председатель: **Роджер Джеллифф (США)**

Семинар может быть интересен как специалистам, занимающимся фармакокинетическими/фармакодинамическими (ФК/ФД) исследованиями, так и врачам, сталкивающимся с процедурой терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) и проблемой индивидуализации дозирования лекарственных препаратов в клинической практике. Особое внимание будет уделено **вопросам практического применения методов популяционного моделирования ФК/ФД для индивидуализации фармакотерапии (антибиотики, противосудорожные препараты, сердечные гликозиды, препараты для химиотерапии и др.).** Возможны **индивидуальные консультации** по вопросам планирования и анализа данных ФК/ФД исследований.

По окончании работы семинара слушателям будут выдаваться **удостоверения о краткосрочном повышении квалификации**

Справки по телефонам: (495) 5003742 или 1041206

Ирина Борисовна Бондарева

(e-mail: i_bondareva@yahoo.com)