



Мониторинг лекарственных средств

- ▶ Терапевтический лекарственный мониторинг используется при подборе индивидуальной дозы и кратности приёма лекарства для каждого пациента. Фармакокинетические данные нашли применение в первую очередь в эпилептологии – знание фармакокинетических свойств противосудорожных препаратов важны для оптимизации лечения, поскольку действия лекарств зависит от концентрации активного лекарства в мозге.



- ▶ Определение антиконвульсантов в крови – одно из основных требований международных стандартов ведения больных, страдающих эпилепсией. Терапевтический лекарственный мониторинг дает возможность определить качественные аспекты изменений лекарственной элиминации по вине пациента, в норме, вследствие заболевания или нарушения физиологических состояний. Подбор лекарства на основании только клинических данных затруднен, а недостаточное лечение может привести к серьезным последствиям для пациента.



- ▶ Существует множество причин использования терапевтического лекарственного мониторинга для коррекции индивидуального лечения больных эпилепсией. Концентрацию противосудорожных препаратов важно знать в следующих случаях:
- ▶ - при неэффективности препарата при его приёме в терапевтических дозах;
- ▶ - при появлении признаков интоксикации;
- ▶ - в проблемных случаях при особенных физиологических или патологических состояниях;
- ▶ - во время беременности (фармакокинетика АЭП) может меняться вследствие различных физиологических процессов: снижения абсорбции, нарушение распределения и снижение связывания с белками, повышение метаболизма вследствие повышения активности ферментов печени, увеличение препаратов элиминации.



- ▶ В пожилом возрасте клиренс большинства АЭП снижен в среднем от 30 до 50%. У пожилых выявляются выраженные физиологические изменения, такие, как снижение абсорбции, нарушения распределения, снижения активности ферментов метаболизма и изменение тока крови к элиминирующим органам, замедлении функции почек, воздействующие на фармакокинетические параметры.
- ▶ Дети младенческого и раннего детского возраста относятся к особой популяции, отличающейся от взрослых быстрой сменой фармакокинетики. У детей младшего возраста особенно от шести месяцев до шести лет период полувыведения большинства противосудорожных препаратов снижен, а объем распределения может быть выше, чем у взрослых. При некоторых лекарственных взаимодействиях: противосудорожных препаратов с антигипертензивными, с антикоагулянтами и антиагрегантами, оральными контрацептивами, анальгетиками, НПВП. Знания о возможных лекарственных взаимодействиях являются необходимым условием применения АЭП.



- ▶ Вальпроевая кислота – лекарство из группы антиконвульсантов, прекращающих судороги. Данный препарат почти полностью всасывается. После его приема должно пройти не менее трех дней, чтобы содержание вальпроевой кислоты в крови стало относительно постоянным. Лишь при таких условиях анализ крови на вальпроевую кислоту покажет достоверный результат.

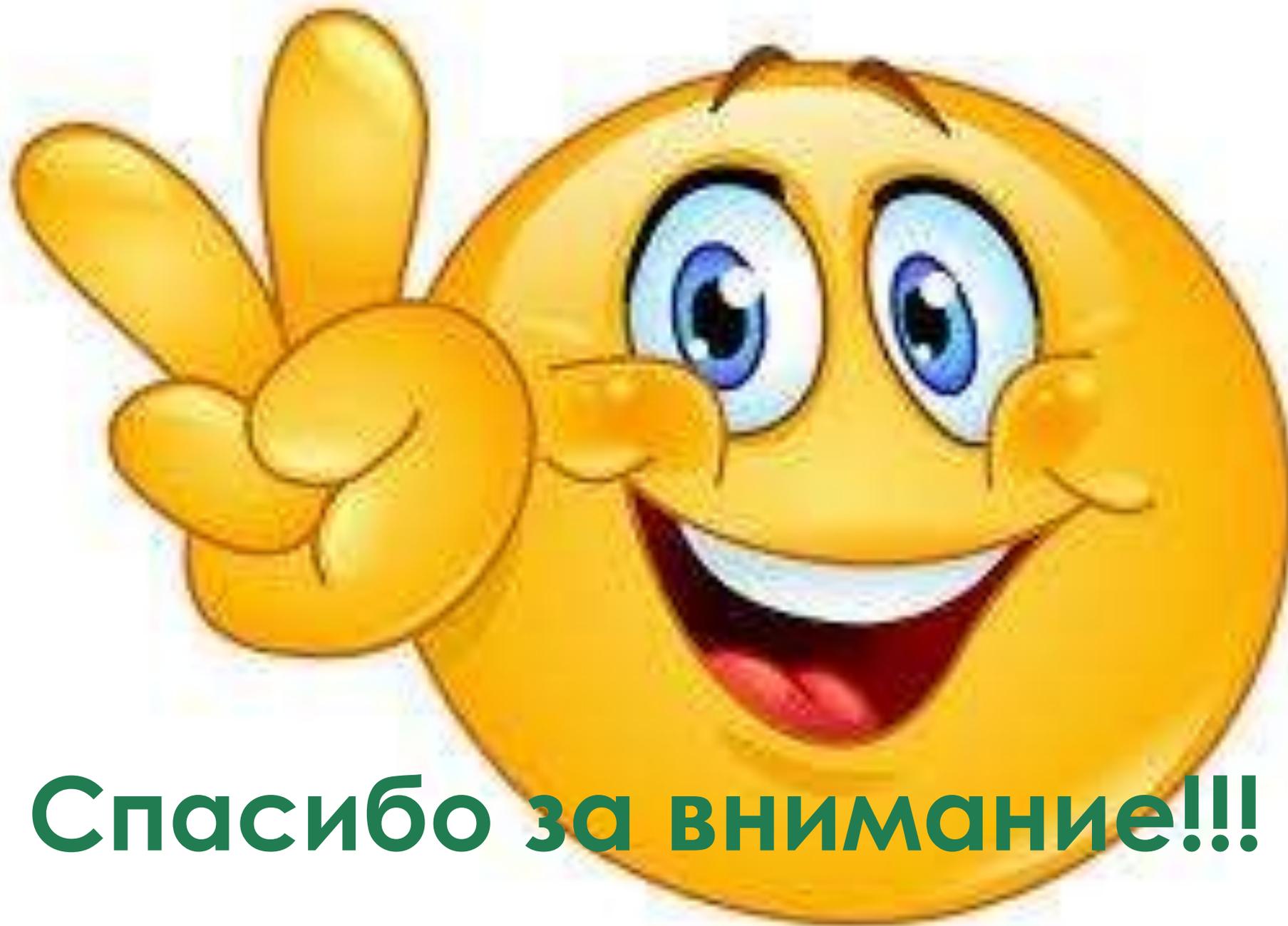


- ▶ Подготовка перед исследованием
- ▶ Анализ на содержание вальпроевой кислоты в крови специальной подготовки не требует. Единственное условие – взятие крови перед приемом препарата и после его приема через два часа. То есть забор биологического материала необходимо производить дважды, чтобы правильно разобраться в вероятных нарушениях на фоне получения данного лекарства.



- ▶ Сегодня в сети лабораторий «ОЛИМП» проводится мониторинг препаратов вальпроевой кислоты – Депакин, Конвулекс. Данная группа препаратов хорошо зарекомендовала себя, особенно в детской практике. Анализы на определение концентрации вальпроатов в крови не требуют особой подготовки и выполняются натошак.





Спасибо за внимание!!!





- ▶ **Лекарственный мониторинг** – способ контроля и наблюдения за распределением вводимых в организм лекарственных препаратов путем определения их концентрации в крови.
- ▶ Лекарственный мониторинг важен для пациентов с **эпилепсией, сердечной недостаточностью, больных после трансплантации** и в других ситуациях. В данном материале этот вопрос рассматривается в аспекте противосудорожных препаратов, о том насколько важен и необходим при лечении сложного заболевания – эпилепсии



- ▶ При приеме лекарства в организме запускаются последовательно следующие фазы его преобразования: абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция .
- ▶ У разных групп препаратов эти процессы совершенно разные.





- ▶ Рассматривая фазу распределения и метаболизма, все лекарственные средства можно разделить на 3 группы-
- ▶ с линейной кинетикой (дозозависимой)
- ▶ с нелинейной кинетикой- дозозависимой
- ▶ с времязависимой кинетикой





- ▶ Линейная кинетика- знание определенной концентрации вещества в крови позволяет предсказать определенную его концентрацию в органе- мишени, требующем лечения .
- ▶ В этом случае между уровнем его содержания в плазме крови и величиной поддерживающей дозы существует прямая зависимость, то есть удвоили вводимую дозу =>удвоился уровень его содержания в плазме крови =>можно предположить концентрацию лекарства в необходимом органе.
- ▶ Поэтому нетрудно рассчитать скорость введения, необходимую для достижения уровня содержания в крови данного лекарственного средства .
- ▶ Так работают топамакс и вигабатрин



- ▶ При нелинейной кинетике введение новой дозы или снижение уровня препарата в крови изменяют скорость его выведения .
- ▶ Сывороточная концентрация нарастает быстрее, чем увеличиваемая доза, и уменьшается быстрее, чем снижаемая доза.
- ▶ Степень увеличения (уменьшения) концентрации непредсказуема, следовательно существует постоянный риск недостаточности или передозировки лек.средства.
- ▶ Пример- **вальпроевая** кислота.

- ▶ При время–зависимой кинетике через несколько недель от начала лечения без изменения дозы активируются собственные ферменты антиконвульсанта , которые увеличивают скорость его выведения .
- ▶ Следовательно его концентрация в крови уменьшается => уменьшается содержание в органе- мишени => снижение или отсутствие эффекта от лечения.
- ▶ Это ситуация типична для карбамазепина.
- ▶ В связи с этим для каждого препарата (при дозо- и времязависимой кинетике) рассчитан определенный терапевтический диапазон содержания в крови- верхний и нижний пределы концентрации , ниже которых вещество не проникает в требуемый орган, а выше которых создается риск передозировки и возникновения побочных эффектов от вводимого вещества.
- ▶ Разрабатывались различные методики, определяющие уровень препарата в крови .
- ▶ С течением времени и прогресса технологии улучшались, но требования к методу оставались прежними: это
 - ▶ точность анализа,
 - ▶ чувствительность определения,
 - ▶ экспрессность анализа,
 - ▶ небольшой объем материала,
 - ▶ стоимость .



- ▶ Изначально (и в данное время тоже)использовались Микробиологические, Полярографические , Фотометрические методики - но их экспрессность, чувствительность и точность в современном мире уже недостаточны .
- ▶ Более широко используется хроматография (тонкослойная, жидкостная, газовая)- метод , в основе которого лежит разделение смеси веществ при продвижении вдоль сорбента .
- ▶ Обладает Высокой экспрессностью, чувствительностью,
- ▶ но ! требует использования профессионально подготовленных специалистов -врачей, биохимиков, химиков-аналитиков, затраты большого количества времени , сложности при калибровке аппаратуры с применением стандарта действующего вещества, которое или запатентовано фирмой- производителем, или нуждается в разрешении комитета национальной безопасности по работе с сильнодействующими веществами.



▶ **Результаты исследований:**

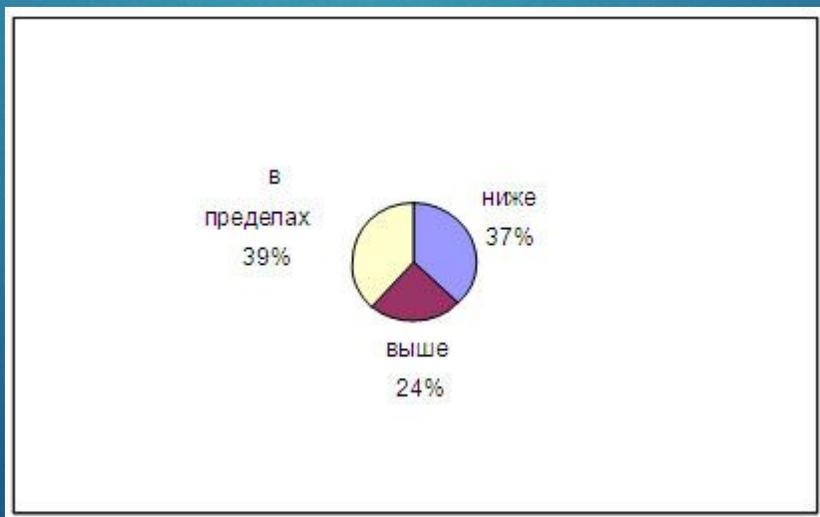
▶ Результат по Вальпроатам: (диаграмма № 1)

▶ Концентрация препарата в крови

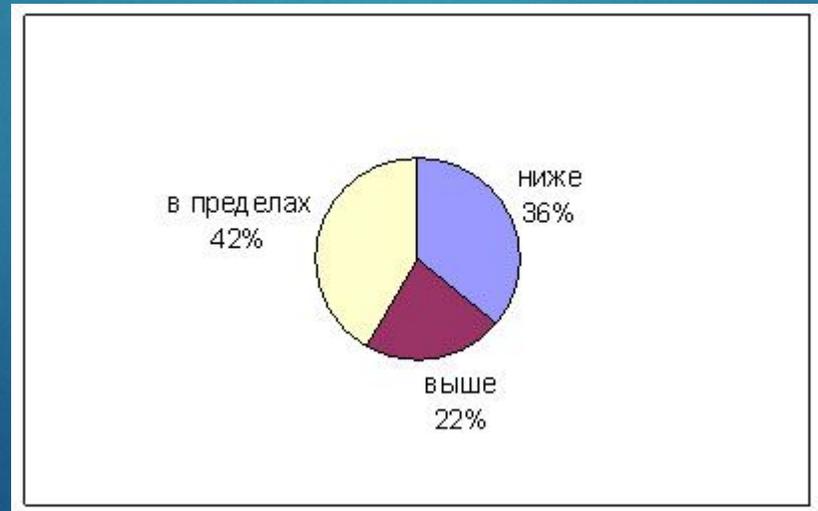
▶ в пределах терапевтического уровня – 39 %.

▶ С концентрацией ниже терапевтического уровня – 37 %

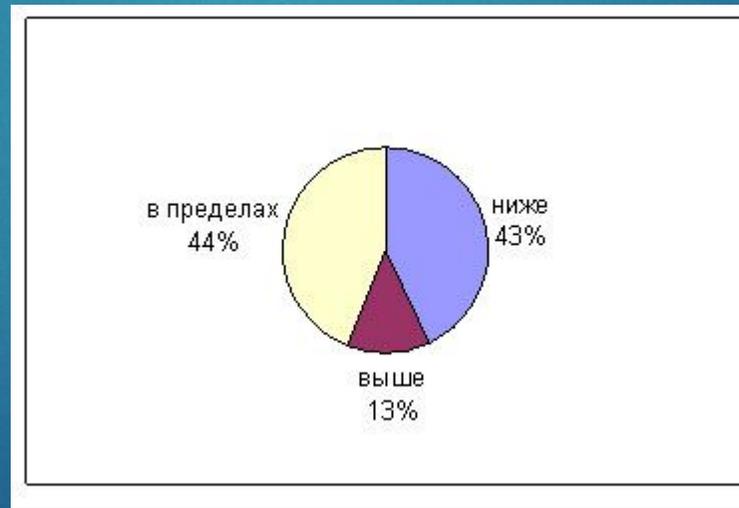
▶ С концентрацией токсического диапазона – 24 %



- ▶ Результат по Карбамазепину(диаграмма № 2)
- ▶ Концентрация препарата в крови в пределах терапевтического уровня – 42 %
- ▶ С концентрацией ниже терапевтического уровня -36 %
- ▶ С концентрацией токсического диапазона – 22 %



- ▶ Результат по фенобарбиталу(диаграмма № 3)
- ▶ Концентрация препарата в крови в пределах терапевтического уровня – 44 %
- ▶ С концентрацией ниже терапевтического уровня – 43 %
- ▶ С концентрацией токсического диапазона – 13 %

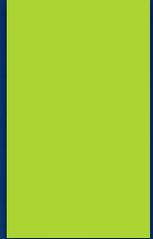


В суммарном итоге

с адекватной дозировкой - 41 % пациентов принимающих антиконвульсанты и с неадекватной концентрацией - 59% пациентов.



- ▶ **Очень важно знать, что разные формы выпуска одного и того же противосудорожного препарата играют значительную роль в его распределении в организме.**
- ▶
- ▶ Существует препарат депакин и депакин хроно. В чем их отличие?
- ▶ Депакин содержит вальпроевую кислоту, которая очень быстро всасывается в кровь до определенного уровня концентрации, затем уровень начинает снижаться, что требует приема следующей дозы лекарства.
- ▶ Депакин хроно- состоит из матрицы, в которую «вставлены» молекулы вальпроевой кислоты и вальпроата натрия. Сначала вальпроевая кислота очень быстро всасывается в кровь до определенного уровня концентрации, а затем вальпроат натрия равными частями на протяжении длительного времени «выходит» из матрицы, поддерживая этот уровень.
- ▶ Это позволяет избежать пиков концентрации вальпроатов в крови и затем такого же резкого их снижения, что обеспечивает постоянное и равномерное поддержание уровня лекарства в крови.
- ▶ Препараты карбамазепина- финлепсин и финлепсин ретард.
- ▶ Отличия:
- ▶ После приема таблетки Финлепсин ретард (пролонгированной формы финлепсина) максимальная концентрация в плазме достигается в 2,5 раза дольше и $T_{1/2}$ при длительном применении в 2 раза длиннее чем у обычного карбамазепина.
- ▶ **Это должно учитываться врачом при назначении той или иной формы лекарства.**
- ▶ **Особенный момент в проведении лекарственного мониторинга: Вы должны быть уверены, что анализ правильный.**





- ▶ В аптеке должен регулярно проводится **мониторинг лекарственных средств**, что позволит убедиться в соблюдении стандартов качества, а также безопасности употребления. Благодаря современным технологиям регулярно улучшаются методы проведения анализа.



Главные задачи мониторинга препаратов:

- ▶ Убедиться в безопасности для человеческого организма;
- ▶ В оказании необходимого воздействия на организм, что позволит пациенту избавиться от конкретного заболевания;
- ▶ В соблюдении установленных стандартов качества, а также технологий изготовления.



Мониторинг при лечении лекарственными препаратами



К примеру, после употребления человеком лекарственного препарата проводится **анализ крови**, что позволяет выяснить особенности его воздействия. В крови должно содержаться определенное количество действующих компонентов. Главное, чтобы препарат был эффективным, но при этом не наносил вреда организму.

- ▶ Мониторинг препаратов организуется в следующих случаях:
- ▶ При сообщениях, которые поступают от лиц касательно препаратов, продающихся в Вашей аптеке;
- ▶ При наличии побочных воздействий, включая те, которые не прописаны в официальной инструкции к препарату;
- ▶ При нежелательных реакциях организма, которые возникновению различных аномалий, а также развитию угрозы здоровью и жизни, которые требуют немедленной госпитализации. Также это касается случаев, когда человек теряет трудоспособность или получает инвалидность;
- ▶ При нежелательных воздействиях, которые имели место быть после употребления средства в соответствии с требованиями, перечисленными в инструкции изготовителя;
- ▶ Для вычисления особенностей воздействия лекарства при использовании в сочетании с иными препаратами.









- ▶ Качественный мониторинг лекарственных средств позволяет убедиться в отсутствии нарушений или выявить их наличие. Полученные данные позволяют убедиться в безопасности препарата и отсутствии опасных побочных воздействий на организм.



- ▶ **Проверка безопасности лекарственных средств**

- ▶ Время от времени должна организовываться проверка безопасности применения лекарственных средств. В результате проведенных исследований будут получены конкретные данные по безопасности препарата.



▶ Результаты мониторинга лекарственных средств

- ▶ Все результаты должны быть направлены в Минздрав РФ для последующего изучения вопроса о возможности внесения определенных изменений в инструкцию по употреблению препарата. В некоторых случаях издается акт, который запрещает реализовать лекарство, если оно было признано опасным для здоровья.
- ▶ Если в результате проведения исследований будет подтверждено, что использование лекарства является опасным и данные, указанные изготовителем не соответствуют действительности, то на рассмотрение ставится вопрос о запрете реализации данного препарата. В таком случае он должен быть изъят из продажи во всех аптеках страны. Лишь в исключительных случаях возможно внесение изменений в инструкцию по употреблению.



- ▶ Приостановление реализации препарата
- ▶ Вопрос о возможном запрете лекарства при получении подтвержденных данных о пагубном воздействии на организм, которые не были прописаны в инструкции, а также нежелательных реакциях, связанных с употреблением средства рассматривается в кратчайшее время. Это же касается возникновения побочных эффектов после употребления лекарства совместно с иными препаратами. Также это связано с угрозой жизни, а также здоровью пациента.
- ▶ При обнаружении любых нарушений проводится тщательное исследование, после чего препарат снимается с продажи до того, пока негативные моменты не будут полностью исправлены



- ▶ После этого препарат пройдет повторное исследование, и если он будет признан безопасным, то вновь попадет в продажу. Мониторинг лекарственных средств позволяет улучшить качество препаратов, продающихся в аптеке.

