

Рациональное дозирование лекарственных средств: история, настоящее, перспективы

И.И. Мирошниченко, Е.В. Горшкова

Научный центр психического здоровья РАМН, г. Москва

В своей каждодневной практике врачу приходится сталкиваться с весьма нетривиальными задачами оптимизации лекарственной терапии: сколько (доза) и как часто (интервал дозирования) назначать лекарственное средство. Для выбора оптимального решения применяются, главным образом, эмпирические и кинетические подходы.

При эмпирическом подходе, врач, основываясь на собственном практическом опыте, устанавливает эффективность препарата при данной патологии и затем подбирает схему дозирования. В целом ряде случаев этот метод вполне приемлем и при достаточно большом числе клинических наблюдений позволяет достичь существенных результатов. Главным недостатком подобного подхода является известный субъективизм в оценках, к тому же для целого ряда лекарственных веществ цена ошибки может быть слишком высока. При эмпирическом (так называемом «наивном») подходе к дозированию доза может быть снижена при токсических проявлениях. В то же время неэффективность терапии выявить достаточно трудно. Более того, снижение дозы при токсическом эффекте может оказаться запоздалым.

Кинетический подход основан на допущении, что величина терапевтического, а также токсического эффекта, зависит от дозы, и, гораздо в большей степени, от концентрации препарата в крови. Для большинства лекарственных веществ удалось показать, что в терапевтически значимом диапазоне концентраций, эффект пропорционален концентрации или ее логарифму (Мирошниченко, 2002).

Для дальнейших рассуждений необходимо рассмотреть терапевтические уровни лекарственных веществ. Следует отметить, что терапевтический эффект наступает при достижении в организме некоторой, минимальной эффективной концентрации (МЭК). В дальнейшем, с повышением концентрации, в общем случае, величина эффекта будет также расти. К сожалению, большинство лекарственных препаратов не являются «терапевтически чистыми» и вызывают нежелательное побочное действие или, другими словами, токсические эффекты. При некоторой максимальной терапевтической или, иначе, минимальной токсической концентрации (МТК) эти эффекты становятся нежелательными и, следовательно, недопустимыми. Диапазон концентраций между МЭК и МТК и является желательным терапевтическим коридором препарата

(Levy, 1998). Использование подхода терапевтических границ во многих случаях помогает в выборе оптимальной схемы дозирования лекарственных веществ.

Во второй половине прошлого столетия было опубликовано огромное количество работ посвященных определению терапевтических и токсических интервалов концентраций самых разнообразных лекарственных средств. Этому обстоятельству в немалой мере способствовал существенный прогресс в разработке методов анализа следовых количеств лекарственных веществ в биологических образцах. В 50-х годах в практику биологических исследований была внедрена газовая хроматография, а в 60-70-х годах высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). В дальнейшем прогресс в ВЭЖХ связан с внедрением специфических чувствительных флуоресцентного и электрохимического детекторов.

Необходимо отметить, что границы терапевтического диапазона носят вероятностный характер и могут существенно различаться у отдельных индивидуумов. Имеется масса свидетельств, что у ряда пациентов положительный эффект достигался и при концентрациях в крови меньших, чем нижняя граница терапевтического диапазона. Известны также случаи, когда для достижения терапевтического эффекта некоторым пациентам требовалась концентрация в крови, значительно превышающая верхнюю границу терапевтического диапазона. Подобная картина наблюдалась и в отношении проявления токсических эффектов. В различных работах описывались случаи выявления нежелательных эффектов в пределах терапевтического диапазона.

Все вышесказанное привело к пониманию необходимости проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) и индивидуализации дозирования, а терапевтические рамки при этом рассматривались только как общие рекомендации для поиска оптимального режима дозирования для каждого конкретного пациента. Эту точку зрения наиболее экспрессивно выразил Cipolle (1986): «Drugs don't have doses, people have doses» (Лекарства не имеют доз, люди получают дозы).

Полагают, что необходимость проведения ТЛМ обусловлена следующими основными причинами:

- высокой межиндивидуальной вариацией фармакокинетических параметров препарата, приводящей к существенным различиям уровня стационарных концентраций препарата в крови;
- выявленным соотношением между дозой и уровнем препарата в крови в пределах терапевтических концентраций с одной стороны и фармакологическим (или токсическим) эффектом препарата с другой;
- малой шириной терапевтического коридора лекарственного средства — зона положительного эффекта находится достаточно близко от зоны побочных эффектов.

Среди обстоятельств, затрудняющих проведение ТЛМ, следует отметить трудно поддающуюся оценке внутрииндивидуальную (т.е. колебания стационарной концентрации препарата у одного и того же индивидуума) вариабельность, а также отсутствие во многих случаях адекватного аналитического метода.

Для целого ряда лекарственных препаратов (многих антибиотиков, антиаритмиков, антиконвульсантов, психотропных препаратов, циклоспоринов и др.) было показано существенное повышение эффективности лекарственной терапии на фоне сопутствующего ТЛМ. Проведение мониторинга повысило количество пациентов, получающих адекватную терапевтическим границам дозу препарата. Особенно много работ посвящено мониторингу концентрации антибиотиков группы аминогликозидов (гентамицин, канамицин, ванкомицин и др.) Аминогликозиды характеризуются узким терапевтическим коридором и опасностью токсических эффектов, связанных, в большой степени, с нефро- и ототоксичностью. В связи с этим, опасность, как передозировки с одной стороны, так и неэффективности терапии с другой, выходят на первый план (Campbell et al., 1999).

Тем не менее, в конце 80-х годов появились сомнения в эффективности проведения ТЛМ. Появился ряд публикаций, посвященных взаимосвязи ТЛМ с одной стороны, и исхода и продолжительности терапии с другой. В целом ряде случаев положительного эффекта проведения ТЛМ выявлено не было (Spector et al., 1988). Эти послышки, наряду с достаточно высокой стоимостью аналитического оборудования, привели к изрядной доле скепсиса среди врачей и организаторов здравоохранения в отношении ТЛМ. Независимый аудит выявил, что данные, полученные в результате мониторинга, имеют низкую прогностическую ценность, ввиду их скудности и отсутствия надлежащего статистического инструмента для обработки результатов. ТЛМ обычно предполагает наличие не более 2 — 3 замеров уровня препарата у каждого пациента. Иными словами наблюдалась картина, кратко выраженная следующей фразой: «garbage in, garbage out — что посеешь, то и пожнешь» (Aarons, 1991).

Вышеуказанные трудности в значительной мере в настоящий момент преодолены, в связи с введением в фармакокинетическую практику популяционных методов анализа рассеянных данных и повышением чувствительности и воспроизводимости аналитических методов.

Популяционный подход к изучению фармакокинетики обычно предполагает анализ скудных данных концентрации препарата (от одной до трех величин у индивидуума), собранных у большого количества пациентов в реальных клинических условиях т.е. так называемой целевой популяции. В рамках такого подхода разработаны такие специальные статистические пакеты для обработки данных, как NONMEM (Sheiner, Beal, 1982), название, которого стало в последнее время чуть ли не синонимом популяционной фармакокинетики.

Одновременно произошло внедрение в аналитическую практику таких высокочувствительных и надежных методов определения микроконцентраций лекарственных веществ, как иммуноэссы и хроматомасс-спектрометрия.

Рассмотрим более детально стратегии, применяемые для индивидуализации дозирования, которые могут быть подразделены на 3 категории:

1. априорные подходы, основанные на использовании характеристик пациента, при отсутствии данных о концентрации препарата в крови;
2. метод тестовой дозы — получение данных о концентрации препарата после приема пациентом умеренной пробной дозы перед началом терапии;
3. апостериорные подходы, основанные на измерении стационарной концентрации в крови после продолжительной непрерывной инфузии или неоднократного приема болюсных форм препарата. В дальнейшем, полученная в эксперименте информация, а также характеристики пациента, используются для коррекции дозы. При этом применяются номограммы, многофакторная линейная регрессия и Байесовская оценка.

Априорные методы индивидуализации дозирования используют морфологические, биологические и физиологические характеристики конкретного пациента, такие как вес, возраст, пол, рост, уровень сывороточного креатинина, скорость гломерулярной фильтрации (GFR) и т.п. К примерам априорного подхода можно отнести формулу Calvert et al, (1989) для дозы карбоплатина, которая необходима для достижения желательного значения AUC (3-8 мг*мин/мл):

$$D=AUC*(GFR+25),$$

при этом величина (GFR+25) в мл/мин в первом приближении равняется значению общего клиренса карбоплатина.

Представляет также интерес валидизированная формула для расчета величины общего клиренса карбоплатина в мл/мин в зависимости от концентрации

креатинина в сыворотке крови в mM (Chatelut et al., 1995):

$$CL \text{ (мл/мин)} = 0,134 \cdot W + [218 \cdot W(1 - 0,00457 \cdot A)] \cdot (1 - 0,31 \cdot G) / C_{cr}$$

(W - вес в кг, A - возраст в годах, и G = 0 для мужчин и 1 для женщин).

Априорные методы достаточно просты для разработки и, в какой-то мере, могут учитывать межиндивидуальные различия. Главным их недостатком является низкая точность: как правило, стандартное отклонение и точность априорных методов не менее чем 10 и 20%, соответственно (Rousseau, Marquet, 2002). Дальнейший прогресс в этом направлении связывают с мета-анализом - статистическим методом, позволяющим объединить результаты независимых фармакокинетических исследований. Мета-анализ предполагает изучение всех исследований, посвященных проблеме адекватного дозирования соответствующего препарата, оценку неоднородности и определение информативности основных результатов (Davies, Crombie, 1999).

Метод тестовой дозы включает в себя 2 этапа:

- расчет соответствующих фармакокинетических параметров после приема тестовой однократной дозы и многократного отбора проб;
- вычисление на основании полученных результатов дозы лекарственного вещества, необходимой для достижения поставленных терапевтических целей.

Основной недостаток - при отборе многочисленных образцов крови у пациента необходимо его согласие. Кроме того, врачебная помощь на время исследования откладывается.

Перейдем теперь к рассмотрению апостериорных методов. Для упрощения решения типовых многомерных задач без вычислительных средств до сих пор используются специальные графики - номограммы. Несмотря на низкую точность и некую архаичность, они находят достаточно широкое применение для наглядного расчета доз без использования вычислительной техники.

Характерным примером использования номограмм для индивидуализации дозирования является использование так называемых «Хартфордских» номограмм (Hartford nomograms). Подобные номограммы применяются для расчета интервала дозирования внутривенной инфузии аминогликозидов (Finnell et al., 1998; Triggs, Charles, 1999).

Для нахождения связи между дозой (концентрацией) и параметрами фармакокинетики используются традиционные статистические методы анализа данных, в частности многофакторная линейная регрессия. При расчете находят, например, множественную линейную зависимость между параметром (главным образом AUC) и значениями концентрации препарата, измеренными в строго фиксированные промежутки времени:

$$AUC = A_0 + A_1 C_{t1} + A_2 C_{t2} + A_3 C_{t3} + \dots$$

где A_i - эмпирические константы, а C_{ti} - концентрации препарата в определенные промежутки времени.

Примерами такого метода расчетов могут служить оптимизация дозирования хинидина при аритмии у детей (Burckart, Marin-Garcia, 1986), а также некоторых противоопухолевых средств (Rousseau, Marquet, 2002).

Байесовский подход основан на так называемом Байесовском алгоритме максимизации апостериорной вероятности - maximum a posteriori probability (MAP). Для реализации подобного подхода требуется адекватная популяционная фармакокинетическая модель и при этом оказывается достаточно даже небольшого количества данных о концентрации препарата в крови каждого пациента. Физиологические и биологические характеристики пациентов также принимаются во внимание.

В не столь уж давнем прошлом часто применялся стандартный двухэтапный метод. На первом этапе определяют индивидуальные параметры каждого субъекта, используя методы нелинейной регрессии или оценки максимального правдоподобия (maximum likelihood estimation, MLE). На втором этапе оцениваются средние и дисперсии идентифицированных параметров для популяции, а также в случае глобального двухэтапного параметрического метода корреляции и ковариации между параметрами. Двухэтапный метод достаточно прост в исполнении и обсуждении результатов, но требует больших затрат времени, большого количества образцов, а также приводит к переоценке межиндивидуальных различий. В силу этого, по нашему мнению, следует предпочесть одноэтапный метод.

Одноэтапный метод следует рассматривать как истинно популяционный метод: данные, полученные от большого количества пациентов, инкорпорируются в целостную выборку. Значения концентрации в дискретные интервалы времени у различных пациентов объединяются и подвергаются соответствующему программному анализу, хотя количество пробоотборов у отдельного индивидуума может быть равным единице. Наиболее распространенным методом при одноэтапном подходе следует признать нелинейную модель смешанных эффектов (non-linear mixed-effect model). Это параметрический метод: подразумевается, что распределение фармакокинетических параметров или же их логарифмов носит нормальный характер. При этом межиндивидуальная вариабельность может быть частично объяснена влиянием на фармакокинетику таких демографических и физиологических факторов (ковариат), как пол, возраст, раса, курение, состояние почечной и печеночной функции и т.д. Модель, потому и носит название модель смешанных эффектов, что учитываются как фиксированные воздействия (дозы, ковариаты, популяционные параметры), так и случайные величины (интраиндивидуальная изменчивость,

и, так называемая, «необъяснимая» часть межиндивидуальных различий). Как указывалось ранее, наиболее мощной и популярной компьютерной программой для моделирования смешанных эффектов является NONMEM. Следует также упомянуть программу SIPHAR, использующую нелинейную регрессию (Cockshott, Naywood, 1992).

В популяционном моделировании применяется и непараметрический подход, который не предполагает конкретную форму распределения кинетических параметров. В программе NPEM – (непараметрический метод максимизации вероятности, the nonparametric expectation maximization algorithm) используется Байесовский подход. При этом методом итераций строится непрерывная совместная плотность распределения фармакокинетических параметров, что позволяет выделять субпопуляции больных. В качестве программного обеспечения предлагается USC*PACK в состав которого входит NPEM (Jelliffe et al., 1998). Хорошим примером использования программы NPEM в отечественной практике является оптимизация дозирования антиконвульсантов (Гусев и др., 2000).

В настоящее время наблюдается устойчивый интерес к генетически обусловленным факторам риска и вариабельности терапевтического эффекта. В перспективе генотипирование пациентов приведет к снижению количества наследственных заболеваний и оптимизации терапии путем выявления генетического по-

лиморфизма изоферментов цитохрома P-450 (Dahl, 2002). Снижение дебризохин гидроксилазной активности обусловлено изменением активности CYP2D6. Индоевропейская популяция насчитывает от 7 до 10% лиц с дефицитом данного фермента. Большое количество препаратов (β-адреноблокаторы, антиаритмики, трициклические антидепрессанты, нейролептики) являются субстратами CYP2D6, и наблюдаемое 10-20 кратное различие в метаболизме этих веществ у человека также объясняется полиморфизмом. Обнаружен также полиморфизм стереоселективного гидроксирования S-мефенитоина. Дефицит CYP2C наблюдается у 2-5% европейцев, 18-23% японцев и у 5-17% китайцев (Meyer, Rodvold, 1996). Необходимо также учитывать генетически обусловленную разницу в экспрессии P-гликопротеинов (Kurata et al., 2002).

В заключение следует отметить, что генотипирование позволит учесть при подборе режимов дозирования значительную долю имеющих межиндивидуальных расхождений. Тем не менее, непредвиденные реакции пациента на препарат, клиническая нестабильность, а также лекарственное взаимодействие, позволяют сделать прогноз, что применение ТЛМ и, в дальнейшем, будет оставаться мощным средством повышения эффективности терапии. Дальнейший прогресс в мониторинге связывают с разработкой микрометодов, позволяющих получать достаточную информацию при исследовании небольших (<100 мкл) образцов плазмы крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Бондарева И.Б., Соколов А.В., Тищенко И.Ф. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. // С.-Петербург: «Речь» – 2000. – 202С.
2. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. // М: ГЭОТАР-МЕД – 2002.- 192С.
3. Arons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1991. – Vol.32. – P.669-670.
4. Burckart G.J., Marin-Garcia J. Quinidine dosage in children using population estimates. // *Pediatr. Cardiol.* – 1986. – Vol.6.,No.5.- P.269-273.
5. Calvert A.H., Newell D.R., Gumbrell L.A., O'Reilly S., Burnell M., Boxall F.E., Siddik Z.H., Judson I.R., Gore M.E., Wiltshaw E. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. // *J. Clin. Oncol.* – 1989. – Vol.7.,No.11. P.1748-1756.
6. Campbell D., Thomson A.H., Stack B. Population pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in patients with cystic fibrosis. // *Ther. Drug Monit.* – 1999. – Vol.21. – P.281-288.
7. Chatelut E., Canal P., Brunner V., Chevreau C., Pujol A., Boneu A., Roche H., Houin G., Bugat R. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1995. – Vol.87.,No.8. – P.573-580.
8. Cipolle R.J. Drugs don't have doses—people have doses! A clinical educator's philosophy. // *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy* -1986. Vol.20. – P.881-882.
9. Cockshott I.D., Haywood J. Extended least squares curve fitting: a comparison of SIPHAR and MKMODEL. // *Biopharm. Drug Dispos.* – 1992. – Vol.13.,No.6.- P.461-480.
10. Dahl M.-L. Cytochrome P450 phenotyping in patients receiving antipsychotics. Useful aid to prescribing? // *Clin. Pharmacokin.* – 2002 -Vol.41. – P.453-470.
11. Davies H., Crombie I. Что такое мета-анализ? // *Клин. Фармакол. Терапия* – 1999. – Т.8.,№6. – С.52-56.
12. Finnell D.L., Davis G.A., Cropp C.D., Ensom M.H. Validation of the Hartford nomogram in trauma surgery patients. // *Ann. Pharmacother.* – 1998 – Vol.32.,No.4 – P.417-421.
13. Jelliffe R.W., Schumitzky A., Bayard D., Milman M., Van Guilder M., Wang X., Jiang F., Barbaut X., Maire P. Model-based, goal-oriented, individualised drug therapy. Linkage of population modelling, new 'multiple model' dosage design, bayesian feedback and individualised target goals. // *Clin. Pharmacokin.* – 1998. – Vol.34.,No.1.- P.57-77.
14. Kurata Y., Ieiri I., Kimura M., Morita T., Irie S., Urae A., Ohdo S., Ohtani H., Sawada Y., Higuchi S., Otsubo K. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol.72. – P.209-219.
15. Levy G. What are narrow therapeutic index drugs? // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 1998. – Vol.63, No5. – P.501-505.
16. Meyer J.M., Rodvold K.A. Drug biotransformation by the cytochrome P-450 enzyme system. // *Infect. Med.* -1996. – Vol.13, No.6. – P.452, 459, 463-464, 523.
17. Rousseau A., Marquet P. Application of pharmacokinetic modelling to the routine therapeutic drug monitoring of anticancer drugs. // *Fund. & Clin. Pharmacol.* – 2002. – Vol.16. – P.253-262.
18. Sheiner L. B., Beal S. L. Bayesian individualisation of pharmacokinetics: simple implementation and comparison with non-Bayesian methods. // *J. Pharm. Sci.* – 1982. – Vol.71 – P.1344-1348.
19. Spector R., Park G.D., Johnson G.F., Vesell E.S. Therapeutic drug monitoring. // *Clin. Pharmacol. & Ther.* – 1988. – Vol.43. – P.345-353.
20. Triggs E., Charles B. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of gentamicin in the elderly. // *Clin. Pharmacokin.* – 1999 – Vol.37., No.4. – P.:331-341.