

Насрулаева Х. Н.¹, Магомедова З. Ш.¹, Алхазова Р. Т.¹,
Магомедова П. М.¹, Магомедова Р. Г.¹, Лабазанова Р. Н.²

УДК 615.038
DOI 10.25694/URMJ.2019.15.33

Контролируемая лекарственная терапия, как способ достижения максимального терапевтического действия при минимальных токсических эффектах

1- ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России»; 2 - ГБУ РД «Республиканский кожно-венерологический диспансер Минздрава России», г. Махачкала

Nasrulaev H. N., Magomedova Z. S., R. T. Alhazova, Magomedova P. M., Magomedova R. G., Labazanova R. N.

Controlled drug therapy as a method of achieving the maximum therapeutic action of digoxin in minimum toxic effects

Резюме

Предоставление в распоряжении лечащего врача современной аналитической методики, дает возможность проверить применяемые до сих пор дозировки лекарственных препаратов и по-новому освещает некоторые вопросы фармакотерапии. Для достижения максимального терапевтического эффекта при минимальных токсических эффектах, контроль концентрации лекарственных веществ необходимо осуществлять в месте действия препарата. Эта задача решается с помощью контролируемой фармакотерапии. При использовании препаратов с узким терапевтическим коридором, таких как дигоксин - это особенно важно. Значительная часть препаратов не требует контролируемой терапии с определенными концентрациями препарата в сыворотке крови. Такими препаратами являются соединения с большим интервалом между токсической и терапевтической дозами, а также лекарственные средства, действие которых можно легко определить клинически (мочегонные, гипотензивные средства). При отсутствии высокой корреляции между концентрацией препарата в крови и фармакологическим эффектом (соединения бета-адреноблокаторов, амиодарон), контролируемая терапия также не проводится.

Лечение при контролируемой концентрации препарата способствует рациональной и более безопасной терапии, при условии умелой интерпретации измеренной концентрации. Ошибки, как правило, являются следствием неправильного забора крови или неправильной оценки клинической ситуации.

Ключевые слова: контролируемая терапия, токсическая доза, рациональная терапия, безопасная терапия, хронофармакология, дигоксин.

Summary

Providing the attending physician with a modern analytical technique makes it possible to check the dosages of medicines used so far and to present newly some issues of pharmacotherapy. To achieve the maximum therapeutic effect with minimal toxic effects, the concentration of drugs must be controlled at the location of the drug's effect. This problem is solved using controlled pharmacotherapy. During the use of drugs with a narrow therapeutic corridor, such as anticonvulsants, antiarrhythmic drugs, antibiotics, immunosuppressants, antiepileptic drugs, this is especially important. A significant part of the drugs does not require controlled therapy with certain concentrations of the drug in the blood serum. Such drugs are compounds with a large interval between toxic and therapeutic doses, as well as drugs whose effect can be easily determined clinically (diuretics, antihypertensives). In the absence of a high correlation between the concentration of the drug in the blood and the pharmacological effect (beta-adrenoblocker compounds, amiodarone), controlled therapy is also not carried out. Treatment with a controlled concentration of the drug contributes to a rational and safer therapy, provided that the measured concentration is skillfully interpreted. Errors are usually the result of improper blood sampling or an incorrect assessment of the clinical situation.

Key words: controlled therapy, toxic dose, rational therapy, safe therapy, chronopharmacology, digoxin

Введение

Вопрос контролируемой терапии связан с понятием так называемых, терапевтических концентраций. Это такие концентрации препарата в сыворотке крови, которые у большинства больных сопровождаются оптимальным действием. Понятие терапевтической концентрации относится к периоду дистрибутивного равновесия, а в ежедневной практике оно неправильно упрощается [1]. Иногда терапевтическую концентрацию ошибочно относят к результатам, полученным вне периода дистрибутивного равновесия (неправильное время забора крови) или к несоответствующей клинической картине. Опасения перед токсическим действием некоторых лекарственных препаратов склоняет к поиску методов, обеспечивающих большую безопасность терапии [2]. Одним из таких методов является лечение при контролируемой концентрации лекарства в крови (контролируемая терапия- therapeutic drug monitoring TDM).

Цель исследования. Клиническая практика накапливает все больше доказательств того, что ряд медицинских проблем можно решить лишь благодаря определению лекарственных препаратов в крови. Это относится к проблемам передозировки и недостаточной дозировки препаратов, лечения высокими дозами, проблемами хронофармакологии [3], а также интеракции препаратов. Оценка передозировки лекарственного препарата на основании клинических симптомов зачастую подводит. Тошноту и рвоту у больных с уреимией, принимающих гликозиды наперстянки, распознают иногда как передозировку препарата, а иногда как симптом почечной недостаточности. Клинически отличить причину рвоты в такой ситуации невозможно. Также трудно установить причину аритмии у больных с гипогликемией, принимающих гликозиды. Определение концентрации лекарственного вещества в сыворотке крови позволяет обычно выяснить сомнения. Опасения передозировки склоняет к контролируемой терапии препаратами, характеризующимися повышенной токсичностью.

Материалы и методы

Контролируемая терапия использует знание клинической фармакокинетики с целью индивидуальной терапии. Препятствием для распространения контролируемой терапии являлись трудности, связанные с аналитическими исследованиями. Введены многочисленные методы определения лекарственных препаратов – хроматографические, биологические и энзиматические, которые способствовали развитию клинической фармакокинетики, однако редко служили отдельному пациенту, вследствие трудностей, связанных с их выполнением, а зачастую также из-за недостаточной точности. Существенный прогресс внесли иммунологические методы: радиоиммунологические, энзимо-иммунологические и флуоресцентно-поляризационно-иммунологические [4]. Контролируемая лекарственная терапия основана на существовании небольшой корреляции между концентрацией препарата и его действием. Сопряжение флуоресцентно-поляризационного метода с иммунологической техникой и процессом автоматизации

привело к применению соответствующей аппаратуры и способствовало значительному прогрессу в области контролируемой терапии. В настоящее время есть возможность проводить все тесты для терапевтического лекарственного мониторинга на биохимических анализаторах Beckman Coulter серии AU [5]. К системам для проведения контролируемой фармакотерапии предъявляются следующие требования: простота выполнения анализа, низкая стоимость тестов и доступность оборудования для проведения анализа, чувствительность и специфичность метода. Препараты чаще всего требующие контролируемой терапии представлены в таблице 1.

Способ забора крови зависит от фармакокинетических свойств препарата. Забор крови должен наступить в момент управления состоянием равновесия концентрации препарата в сыворотке крови и в тканях. Важен период после приема последней дозы препарата, а также общее время лечения.

Внимательный клинический анализ действия препаратов позволяет выявить состояния, в которых статистическое понятие терапевтической концентрации подводит. Примером служит препарат из группы сердечных гликозидов - дигоксин, который применяется в клинической практике для лечения сердечной недостаточности, особенно с явлениями тахикардии, а также аритмий различного генеза. Дигоксин, как и другие препараты из группы сердечных гликозидов, еще совсем недавно широко применялся в неотложной кардиологии для купирования тахиаритмий [6]. Однако каждое применение сердечных гликозидов у конкретного больного оставалось "клиническим экспериментом" и во многих случаях, при достижении достаточного клинического эффекта, не удавалось избежать интоксикации. Инотропное действие дигоксина при этом было слабым, а противоаритмическое действие проявлялось уже при малых дозах и концентрациях препарата в плазме крови. Однако, в последнее время вновь стали появляться работы, посвященные целесообразности использования сердечных гликозидов у больных с застойной сердечной недостаточностью, как с постоянной формой мерцательной аритмии, так и с синусовым ритмом. [7]. В зависимости от состояния пациента и приема других лекарственных средств, элиминация сердечных гликозидов из организма может варьировать. По этой причине лечение дигоксином проводится под контролируемой терапией. Необходим также регулярный контроль концентрации электролитов в сыворотке крови.

Контролируемая терапия проводится у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, принимающих одновременно много лекарственных препаратов, больные, находящиеся в тяжёлом состоянии. Использование контролируемой терапии имеет большое значение в случае расхождений между ожидаемым эффектом и полученным результатом лечения (таблица 2)

Состояние равновесия между концентрацией препарата в сыворотке крови и в тканях в случае дигоксина наступает после 4-5 биологических периодов полураспада (на 5-7 сутки лечения). [8]. После каждой новой дозы препарата наблюдается проходящее повышение

Таблица 1. Лекарственные препараты, чаще всего требующие контролируемой терапии

№	Фармакологическая группа	Препараты
1.	Сердечные гликозиды	Дигоксин, Строфантин, Коргликон и др
2.	Антибактериальные средства	Гентамицин, Рифампицин, Ванкомицин и др.
3.	Противоэпилептические средства	Фенитоин, Фенобарбитал, Этосуксимид
4.	Миотропные спазмолитики	Теофиллин
5.	Противоаритмические средства	Анаприлин
6.	Болеутоляющие средства	Кислота ацетилсалициловая
7.	Иммуносупрессивные средств	Циклоспорин А
8.	Противоопухолевые средства	Метотрексат
9.	Трициклические антидепрессанты препараты	Амитриптилин
10.	Лекарственные средства, влияющие на ЦНС	Этаминал-натрий

Таблица 2. Показания для контролируемой терапии

Показания	Группа больных
1. Ограниченная возможность оценки лекарственных осложнений, опасение интеракции и изменение клиренса препарата (коэффициента очищения)	Тяжело больные , после операции, пациенты отделений интенсивной терапии, больные с быстро изменяющимся клиническим состоянием, принимающие много лекарств одновременно, в том числе, с узкими границами безопасности (например, капельное введение дигоксина)
2. Высокие дозы токсичных лекарственных препаратов	Больные , после трансплантации (циклоспорин А), больные , которых лечат в случае новообразований большими дозами метотрексата, больные с травмами головы (фенобарбитал)
3. Продолжительное применение лекарственных препаратов с высокой токсичностью	Дети, которых лечат гентамицином: доза 4 мг /кг/сутки, более 10 дней или больные, проходящие лечение в центрах интенсивной кардиологической оеки, которым назначают длительные (4 часа) вливания лидокаина
4. Подозрения относительно недостаточной дозировки (нарушение абсорбции)	Пациенты, у которых наблюдается существенное расхождение между ожидаемым результатом и действительным эффектом лечения (противоэпилептические средства, противоаритмические средства)
5. Опасение неблагоприятного действия лекарственного препарата на потомство	Беременные и кормящие женщины, проходящие продолжительное лечение антиаритмическими средствами, противоэпилептическими средствами и пр., кроме того более 7 дней антибиотиками с высокой токсичностью

концентрации препарата в сыворотке крови, которому не соответствует аналогичное увеличение концентрации препарата в тканях. Признание высокой концентрации лекарственного средства в этот период токсическим уровнем может быть ошибочным. Забор крови необходимо провести не ранее чем через 6-8 часов после приема последней лекарственной дозы больным. Для дигоксина существенна, так называемая, нижняя концентрация. То есть концентрация перед следующей принимаемой дозой. Предполагается, что терапевтические границы концентрации дигоксина охватывают значения от 0,8 до 2,0 нг. мл⁻¹. Значения свыше 2,0 нг. мл⁻¹ потенциально токсичны. При гипокалиемии происходит усиленное связывание дигоксина сердечной мышцей и симптомы передозировки могут проявиться уже при концентрации 1,7 нг.мл⁻¹; у больных гиперкалиемией, наоборот, даже концентрацией 2,6 нг. мл⁻¹ хорошо переносится. Это один из примеров передвижения терапевтического интервала в зависимости от патофизиологического состояния [9].

Результаты и обсуждение

Проблема, беспощадно выявляемая контролируемой лекарственной терапией – это передозировка препарата. Это ставит под вопрос ценность проводимого лечения. Низкая концентрация дигоксина в сыворотке крови может свидетельствовать о нарушениях абсорбции, о большой осторожности врачей в дозировании сердечных гликозидов наперстянки или же о том, что больные не принимают препарат. Возникает вопрос, у скольких больных, у которых обнаружено субтерапевтическая концентрация. Предоставление в распоряжении лечащего врача современной аналитической методики, дает возможность проверить применяемые до сих пор дозировки лекарственных препаратов и по-новому освещает некоторые вопросы фармакотерапии. Для достижения максимального терапевтического эффекта при минимальных токсических эффектах, контроль концентрации лекарственных веществ необходимо осуществлять в месте действия препарата. Эта задача решается с помощью контролируемой фармакотерапии. При использовании препаратов с узким терапевтическим коридором, таких как противосудорожные средства, антиаритмические средства, антибиотики, иммунодепрессанты, противоэпилептические средства -это особенно важно.

Значительная часть препаратов не требует контролируемой терапии с определенными концентрациями препарата в сыворотке крови. Такими препаратами являются соединения с большим интервалом между токсической и терапевтической дозами, а также лекарственные средства, действие которых можно легко определить клинически (мочегонные, гипотензивные средства). При отсутствии высокой корреляции между концентрацией препарата в крови и фармакологическим эффектом (соединения бета-адреноблокаторов, амиодарон), контролируемая терапия также не проводится [10].

Лечение при контролируемой концентрации препарата способствует рациональной и более безопасной терапии, при условии умелой интерпретации измеренной концентрации. Ошибки, как правило, являются следстви-

ем неправильного забора крови или неправильной оценки клинической ситуации. Подробный клинический анализ позволяет правильно интерпретировать результаты концентрации препарата в крови у индивидуального пациента. Иногда причиной ошибки бывают перекрестные реакции. Например, измерение уровня дигоксина может быть нарушено наличием в крови соединений со стероидным строением, таких как: прогестерон, кортизон, метаболиты дигоксина, а также DLIS-вещество, сходное по строению с дигоксином, участвует в регулировании внеклеточной жидкости и выделении натрия почками и связано с натрийуретическим фактором. DLIS выступает у больных с одновременной почечной и печеночной недостаточностью, при почечной недостаточности во время беременности, а также у новорожденных (даже при отсутствии почечной недостаточности) может существенно нарушать измеренные концентрации дигоксина в сыворотке крови. В других видах почечной недостаточности повышение значения концентрации дигоксина в сыворотке крови может зависеть в небольшой степени от наличия DLIS, однако, в большей степени от накопления метаболитов дигоксина и от перераспределения дигоксина в связи с изменением кинетики лекарственного препарата [11]. Оценка результата концентрации лекарственного средства должна учитывать возможность перекрестных реакций. Контролируемая лекарственная терапия способствует также распознаванию проблемы хронофармакологии. В частности, научно подтверждено, что дигоксин следует принимать в ночное или в вечернее время из-за вероятности развития левожелудочковой недостаточности и нарушений ритмов сердца в ночное время значительно выше в связи с активацией парасимпатической нервной системы [12]

Выводы

1. Несмотря на то, что в настоящее время происходит сужение спектра показаний для назначения дигоксина, как в долгосрочной перспективе, так и при острых, критических ситуациях, препараты данной группы сохраняют свое место в комбинированной терапии у пациентов с острой сердечной недостаточностью, а также при аритмиях различного генеза.

2. Лечение при контролируемой концентрации препарата в крови не может, по техническим причинам, применяться у всех больных, принимающих лекарственные средства с узкой границей безопасности, у большинства пациентов нет такой необходимости.

4. Концентрация препарата в сыворотке крови должна всегда рассматриваться в контексте многих патофизиологических факторов, влияющих на соотношение: концентрация-сила действия.

5. Контролируемая терапия вносит прогресс в точное распознавание интеракции лекарственных препаратов, что особенно важно в связи с распространением полипрагмазии [13]. Ошибки в интерпретации были в прошлом и будут в дальнейшем источником разочарований и отступлений от контролируемой терапии – как метода рационализации терапии. ■

Насрулаева Ханисат Насрулаевна - к.ф.н., доцент, кафедра фармакологии; **Магомедова Зульфия Шамильевна** - к.м.н., доцент, кафедра фармакологии; **Алхазова Рабият Тажутдиновна** - к.м.н., доцент, кафедра фармакологии; **Магомедова Патимат Максудовна** - старший преподаватель, кафедра фармакологии; **Магомедова Рабият Гамзатовна** - к.м.н., старший преподаватель,

кафедра фармакологии. ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России». **Лабазанова Разият Насрулаевна** - к.м.н., врач высшей категории, ГБУ РД «Республиканский кожно-венерологический диспансер Минздрава России». Автор, ответственный за переписку: **Насрулаева Ханисат Насрулаевна**, E-mail: lisst32@mail.ru

Литература:

1. Рейхарт Д. В., Чистяков В. В. Анализ лекарственных средств при фармакокинетических исследованиях// Казанский медицинский журнал Том 98 № 4 2010. С 532-53
2. Ширикина М.В., Оболонская О.Ю., Линник В.А., Деев В. В. Современное состояние проблемы побочного действия лекарственных средств в медицине. //Дерматовенерология .Косметология.Сексопатология. №4. 2016. С 275-277
3. Арушанян Э.Б., Батулин В.А., Ованесов К.Б. Основы хрономедицины и хронофармакологии. //Учебное пособие для студентов. Ставрополь. 2016. С. 5-8
4. Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг. // Качественная клиническая практика №1. 2002. С. 78-88
5. Современная лабораторная диагностика. Профессиональное издание для медицинских лабораторий. Санкт-Петербург: Отраслевые справочники. №3 2017. С 54-57
6. Гуревич М.А. Гаврилин А.А. Сердечные гликозиды в современной клинической практике. // Альманах клинической медицины. 2014. 102-105 с
7. Кузнецов Г.П. Реабилитация дигоксина // Сердечная недостаточность. Том 11 №2(58) 2010. С 132-133
8. Гуревич М. А., Гаврилин А. А. Сердечные гликозиды в современной клинической практике// Альманах клинической медицины № 35. 2014. С. 102-105
9. Задворьев С. Ф., Яковлев А. А., Пушкин А. С., Рукавишников С. А. Оптимизация контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий методом мониторинга сывороточной концентрации дигоксина у больных старших возрастных групп. //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. Том 14 №3. 2018. С. 330-338
10. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation.// Am J Cardiol. 2013;111(2):225–30.
11. Платова А.И., Сергеева С.А., Мирошниченко И.И. Популяционная фармакокинетика: состояние и перспективы//Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике №1. 2014. С. 19-21
12. Беляков К.В. Взаимодействие лекарственных средств с сердечными гликозидами группы наперстянки //CONSILIUM MEDICUM. №4. 2006. URL: http://old.consilium-medicum.com/media/provisor/06_04/14.shtml (дата обращения 16.09.2019)
13. Сычев Д.А. Полипрагмазия и безопасность пациентов //Медицинский алфавит Том 2 №9 М., 2015. С. 52