

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

_____ Д.Л. Пиневиц

« 17 » _____ 2014 г.

Регистрационный номер № 105-1014

**Метод коррекции режима дозирования лекарственных средств из
группы антипсихотиков при терапии параноидной шизофрении
тестированием типа метаболизма
инструкция по применению**

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

ГУ «РНПЦ психического здоровья»

ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

АВТОРЫ: к.м.н. Обьедков В.Г., д.м.н. Хапалюк А.В., к.б.н. Вергун О.М.

Минск, 2014

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневиц

17.10.2014

Регистрационный № 105-1014

**МЕТОД КОРРЕКЦИИ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ГРУППЫ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ
ТЕРАПИИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ ТЕСТИРОВАНИЕМ ТИПА
МЕТАБОЛИЗМА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО. «Белорусский государственный медицинский университет», ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

АВТОРЫ: канд. мед. наук В. Г. Обьедков, д-р мед. наук А. В. Хапалюк, канд. биол. наук О. М. Вергун

Минск 2014

Данная инструкция по применению «Метод коррекции режима дозирования лекарственных средств из группы антипсихотиков при терапии параноидной шизофрении тестированием типа метаболизма» (далее — инструкция) предназначена для врачей-психиатров и врачей лабораторной диагностики. Рациональное применение лекарственных средств (ЛС) из группы антипсихотиков (АП) при лечении параноидной шизофрении, позволяет получить клинический эффект.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Газовый хроматограф.
2. Масс-селективный детектор.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Метод применяется при недостаточной клинической эффективности терапии АП для диагностики и преодоления терапевтической псевдорезистентности в связи с индивидуальными особенностями типа метаболизма пациентов с параноидной шизофренией в условиях оказания стационарной медицинской помощи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Подтверждение недостаточности клинической эффективности терапии АП пациентов с шизофренией

Недостаточность клинической эффективности терапии АП пациента с параноидной шизофренией устанавливается лечащим врачом по отсутствию положительной динамики симптомов болезни в течение 4-х недель.

Подготовительный период

Длительность подготовительного периода составляет 2-е сут после подписания информированного согласия. В течение подготовительного периода отменяется лекарственная терапия; реализуется только больничное питание; прекращается или максимально ограничивается курение.

Забор биологического материала

В первый день исследования (утром натощак) в процедурном кабинете определяются гемодинамические параметры: артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС). При соответствии гемодинамических параметров физиологическим критериям пациент принимает внутрь таблетку amitriptyline (в качестве тест-субстрата) 50 мг, не разжевывая, запивая 200 мл воды. При отсутствии такого соответствия исследование отменяется.

Материалом для исследования является сыворотка крови пациентов. Отбор крови осуществляется из венозного кровотока с интервалом 2 ч, всего 5 проб каждого пациента. Для отбора крови используются разовые шприцы. Образцы крови отбираются из локтевой вены в количестве 5 мл в пластмассовые пробирки

с добавлением гепарина. Пробы центрифугируются 15 мин при 3000 об/мин. Сразу после забора материала пробирку следует перевернуть 8–10 раз, чтобы кровь тщательно перемешалась с антикоагулянтом. После плавного перемешивания пробирка помещается в штатив.

Хранение: полученную плазму хранить при температуре -10 °С до анализа. Транспортировка: зимой в термоконтейнерах без хладагентов; летом в термоконтейнере с 1 хладагентом.

Определение плазменной концентрации амитриптилина пациентов с шизофренией

К 1 мл сыворотки крови добавляют 3 мл ацетонитрила (х.ч.), после чего образовавшуюся смесь центрифугируют при 1500 об/мин — 5 мин, далее добавляют 3 мл хлороформа (х.ч.), экстрагируют в течение 3 мин, затем снова следует центрифугировать смесь при 1500 об/мин — 5 мин.

Отбрасывается надосадочная жидкость.

Центрифугат в количестве 3 мл следует выпарить в токе теплого воздуха.

Сухие остатки необходимо растворить в 0,5 мл хлороформа и последовательно ввести в испаритель хромато масс-спектрометра. Следует строго выполнять условия газохроматографических и масс-спектральных (ГХ/МС) измерений (Sim scan); скорость газа-носителя (гелий) — 1,5 мл/мин. Температура инжектора и интерфейса 250 и 280 °С, температура колонки — градиент 120 °С (1 мин) — 225 °С, скорость программирования 35 °С/мин, далее до 285 °С со скоростью программирования 15 °С /мин. Ввод пробы необходимо осуществить без деления потока газа-носителя. Требуемый режим работы детектора: селективный ионный мониторинг (SIM). Основные характеристики масс-детектирования приведены в таблице.

Таблица — Газохроматографические и масс-спектральные характеристики амитриптилина

| Соединение | m/z и интенсивности основных ионов, % | Время удержания, мин | Интервал регистрации ионов, мин |
|--------------|---------------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| Амитриптилин | 58 | 5,113 | 5,00–5,16 |

В пробы сыворотки крови объемом 1,0 мл необходимо ввести амитриптилин в пересчете на основе по 0,01; 0,05; 0,1 и 0,5 мг/л.

Далее выполняют по два определения для каждой калибровочной точки с использованием методики пробоподготовки (аналогичной вышеизложенной). Количественное определение концентрации амитриптилина проводится по формуле:

$$C_x = \frac{Q \cdot 1000}{a \cdot 1000 \cdot 1000}$$

где C_x — концентрация амитриптилина в объекте, мг/л;

Q — количество амитриптилина, полученное по графику, мг/л;

a — объем крови, взятый на исследование, мл.

Расчет площади под фармакокинетической кривой AUC

Фармакокинетическим параметром для диагностики типа метаболизма является площадь под фармакокинетической кривой AUC (Area Under the Curve). Значения AUC рассчитываются на 2-компарментной модели

Диагностика терапевтической псевдорезистентности в связи с индивидуальными особенностями типа метаболизма пациентов с параноидной шизофренией

Нормальный тип метаболизма АП соответствует диапазону значений AUC амитриптилина 360–868 нг/мл*ч. Обследованным с AUC амитриптилина 360–868 нг/мл*ч присваивается статус нормального (обычного) метаболизатора. Доза АП должна соответствовать стандартной. Следует считать, что отсутствие терапевтического эффекта у таких пациентов обусловлено истинной резистентностью.

При значениях AUC амитриптилина более 868 нг/мл*ч констатируется медленный тип метаболизма; пациентам с параноидной шизофренией при значениях AUC амитриптилина более 868 нг/мл*ч присваивается статус медленного метаболизатора. Значения AUC амитриптилина менее 360 нг/мл*ч соответствуют быстрому типу метаболизма; пациентам с параноидной шизофренией при значениях AUC амитриптилина менее 360 нг/мл*ч присваивается статус быстрого метаболизатора. Отсутствие терапевтического эффекта у пациентов с шизофренией с медленным и быстрым типом метаболизма следует считать обусловленным псевдорезистентностью.

Преодоление терапевтической псевдорезистентности в связи с индивидуальными особенностями типа метаболизма пациентов с параноидной шизофренией

Пациентам с параноидной шизофренией, имеющим медленный тип метаболизма, доза ЛС рассчитывается по формуле: прежняя доза - $\frac{1}{4}$ прежней дозы. Пациентам с параноидной шизофренией, имеющим быстрый тип метаболизма, доза ЛС рассчитывается по формуле: прежняя доза + $\frac{1}{4}$ прежней дозы. Оценка результатов коррекции дозы АП проводится через 4 недели.

Если эффективность терапии остается неудовлетворительной, пациентам с медленным типом метаболизма следует еще раз снизить, а с быстрым типом — увеличить скорректированную дозу на $\frac{1}{4}$. Оценить результаты изменений в лечении через 4 недели. Отсутствие терапевтического эффекта у части пациентов следует считать обусловленной истинной или комплексной (одновременно истинной и ложной) резистентностью.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Результаты могут быть искажены из-за потребления пациентами продуктов питания, содержащих индукторы и ингибиторы ферментов системы цитохрома P-450. Поэтому на этапе подготовки следует избегать употребления любых соков, свежих фруктов и молочно-кислых продуктов. Следует настоять на прекращении или максимальной минимизации курения.

Количественное определение плазменной концентрации амитриптилина и расчет площади под фармакокинетической кривой AUC требует навыков работы с соответствующими средствами программного обеспечения и базовых знаний в области клинической фармакокинетики.

Не следует доверять результатам с немонотонными формами кривой AUC. Они свидетельствуют о нарушении ограничений экспериментальных исследований либо артефактах газохроматографических и масс-спектральных измерений.

Изменения в режиме дозирования АП осуществляются в пределах, обозначенных в клиническом протоколе.